VOLUME: 8/3 EYLÜL 2020 ISSN 0094-0143

# KANSER GÜNDEMİ

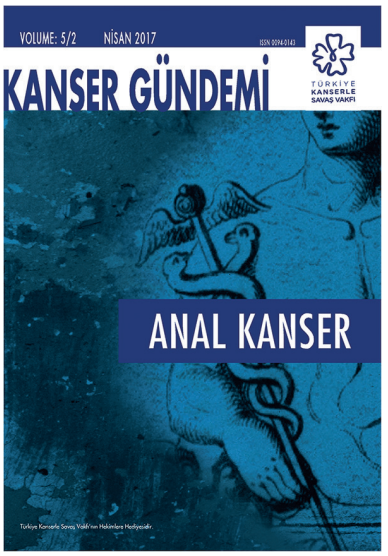
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

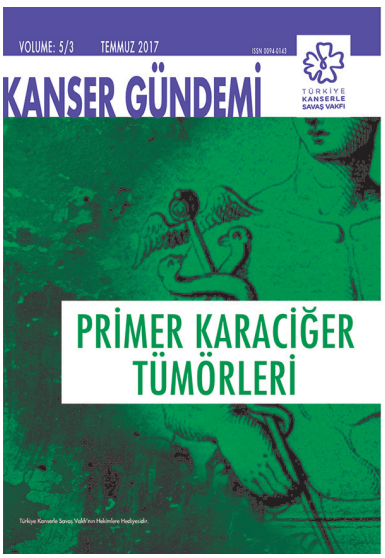
## MEME KANSERİ

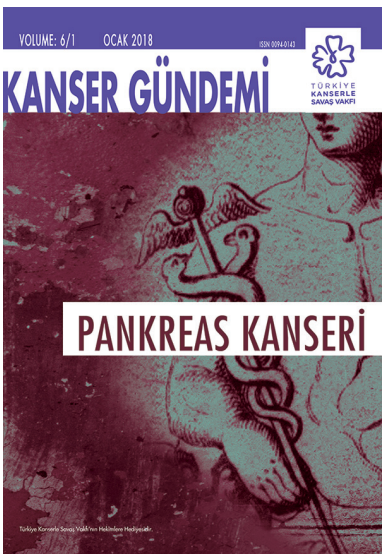
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com






*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.*
*ayrıca www.kanservakfi.com adresinden*
*pdf formatında okuyabilirsiniz.*

KANSER GÜNDEMİ
Volume: 8/3, Eylül 2020

# MEME KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran**
**Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar**
**Anısına**

**Kapak & Sayfa Tasarım**
Ufuk Altıner

•

**Basım Tarihi**
Aralık 2020

•

**Basım Yeri**
Ufuk Matbaa
Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Nisbetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul
Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18
www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com
www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi

**KANSER GÜNDEMİ**
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**
***© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.***
***Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.***
***Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.***

----- ∞ -----

***T.K.S.V. Adına Sahibi***
**Dr. Metin Ertem**

***Editör***
**Dr. Sabri Ergüney**

***Sayı Editörü***
**Dr. Başak Oyan Uluç**
**Dr. Emel Özveri**

***Bu Sayıdaki Yazarlar***

**Dr. Fatma Tokat**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Füsun Taşkın**
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Senoloji Araştırma Enstitüsü*

**Dr. Erkin Arıbal**
*Acıbadem M. A. A. Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Erkan Vardareli**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Levent Güner**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Kemal Ünal**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Kanay Yararbaş**
*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**Dr. Emel Özveri**
*Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği*

**Dr. Atakan Sezer**
*Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Cem Yılmaz**
*İstanbul Onkoloji Hastanesi, Meme Merkezi Direktörü*
*EAoS Avrupa Senoloji Akademisi Öğretim Üyesi*

**Dr. Şükrü Yazar**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı*

**Dr. Altuğ Altınkaya**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı*

**Dr. Ayşe Altınok**
*Acıbadem Maslak Hastanesi, Meme Hastalıkları Araştırma Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bölümü*

**Dr. Mutlu Doğan**
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, BÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji*
*Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

**Dr. Sernaz Uzunoğlu**
*Trakya Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Elif Şenocak Taşçı,**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Özlem Sönmez**
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Kezban Nur Pilancı**
*Bahçelievler Memorial Hastanesi*

**Dr. Ebru Çılbır**
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

**Dr. Meral Günaldı**
*İstanbul Aydın Üniversitesi, VM Medical Park Florya Hastanesi*

**Dr. Özge Gümüşay**
*University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California, USA*

**Dr. Cengiz Akosman**
*İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Özel Ordu Medikal Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı**
**Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

***AKBANK T.A.Ş. Nisbetiye Şubesi - İstanbul***
*IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00*

***T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul***
*IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04*

***İşbankası Levent Şubesi - İstanbul***
*IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06*

# ÖNSÖZ

Metin Aran hocanın kaybının ardından yayınına bir süre ara verilen Kanser Gündemi'ni, Ocak 2013'ten itibaren tekrar canlandırdık. Yedi yılın ardından, bir önceki Meme Kanseri sayımızın üzerinden altı yıl geçtiğini gördük. Bilgilerin hızla değiştiği çağımızda, hele meme kanseri gibi dinamik bir konunun güncelleştirilmesi gerektiğini düşündük.

Bu vesileyle, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın uzun yıllar yönetim kurulu başkanlığını yapmış Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar hocamızı, Doç. Dr. Metin Aran hocayı ve kanser konusuna yıllarını vermiş başta kurucu başkanımız Prof. Dr. Bedii Gorbon olmak üzere, tüm hocalarımızı rahmetle anıyoruz.

Yılda 3 sayı olarak yayınladığımız bu tematik dergiyi tıp fakülteleri kütüphanelerine, ulaşabildiğimiz ilgili branş hekimlerine, özellikle ulusal kanser kongrelerinde dağıtmaktayız. Sayılara, info@kanservakfi.com adresinden ulaşabilir, ayrıca konu önerilerinizi bizlere iletebilirsiniz.

Bu yılın son sayısında, değerli sayı editörünün yönetiminde konunun farklı yönlerini irdeleyen değerli yazarlara teşekkür ediyoruz. Onkoloji camiasına yararlı olması dileğiyle, saygılar sunuyoruz.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**
***Türkiye Kanserle Savaş Vakfı***
***Başkanı***

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**
***Editör***

# SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZÜ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri içinde 2. sırada yer almaktadır. Meme kanseri kadınların bilinçlenmesi, taramanın yaygınlaşması ve erken tanı yöntemlerinin gelişimine bağlı olarak daha erken evrelerde tanı almaktadır. Erken tanıya ek olarak adjuvan tedavideki gelişmelere bağlı olarak meme kanseri mortalitesinde son yıllarda belirgin azalma olmuştur. Metastatik hastalarda ise sağkalım süreleri moleküler özelliklere özgü sistemik tedavilerin kullanıma girmesi ile uzamıştır.

Meme kanseri farklı moleküler alttiplere ayrılmakta ve bu alttiplere göre farklı şekillerde tedavi edilmektedir. Meme kanseri radyoloji, patoloji, nükleer tıp, meme cerrahisi, plastik cerrahi, radyasyon onkolojisi, medikal onkolojisi bölümlerinin bir arada çalıştığı multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmedir.

Hazırladığımız bu özel sayıda meme kanserinin tüm özellikleri, tanısı, patolojisi, önlenmesi, cerrahi tedavisi, radyoterapisi ve sistemik tedavisi ile ilgili güncel bilgiler, her biri kendi alanında uzman ve yetkin meslektaşlarımız tarafından özetlenmiştir. Sayının hazırlanmasında emeği geçen değerli bölüm yazarlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunuyor, okuyucularımıza yararlı bir sayı olmasını diliyoruz.

**Prof. Dr. Başak OYAN ULUÇ**
***Acıbadem Üniversitesi***
***Senoloji Araştırma Enstitüsü***
***Medikal Onkoloji Bölümü***

**Uzm. Dr. Emel ÖZVERİ**
***Acıbadem Kozyatağı Hastanesi***
***Genel Cerrahi Bölümü***

# İÇİNDEKİLER


**MEME KANSERİ PATOLOJİSİNDE STANDARTLAR VE YENİ GELİŞMELER** **9**
Dr. Öğr. Ü. Fatma Tokat
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI VE TAKİP** **16**
Prof. Dr. Füsun Taşkın
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Senoloji Araştırma Enstitüsü*

**MEME RADYOLOJİSİNİN GELECEĞİ** **27**
Prof. Dr. Erkin Arıbal
*Acıbadem M. A. A. Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI** **34**
Prof. Dr. Erkan Vardareli, Dr. Öğr. Ü. Levent Güner, Dr. Öğr. Ü. Kemal Ünal
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**MEME KANSERİNDE KALITSAL KANSER GEN TESTLERİ KİMLERE İSTENMELİ VE NASIL YORUMLANMALI?** **41**
Doç. Dr. Kanay Yararbaş
*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**PRİMER TÜMÖR VE AKSİLLAYA CERRAHİ YAKLAŞIMDA DEĞİŞEN STANDARTLAR** **45**
Uzm. Dr. Emel Özveri
*Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği*

**METASTATİK MEME KANSERİNDE PRİMER VEYA METASTAZA YÖNELİK CERRAHİNİN ROLÜ** **52**
Prof. Dr. Atakan Sezer
*Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**MEME KANSERİ CERRAHİSİNE BİLİMSEL VE SANATSAL YORUM: "ONKOPLASTİK MEME CERRAHİSİ"** **59**
Uzm. Dr. Cem Yılmaz
*İstanbul Onkoloji Hastanesi, Meme Merkezi Direktörü*
*EAoS Avrupa Senoloji Akademisi Öğretim Üyesi*

**MEME REKONSTRÜKSİYONUNDA HASTA SEÇİMİ, UYGUN ZAMAN VE TEKNİKLER** **63**
Prof. Dr. Şükrü Yazar, Dr. Öğr. Ü. Altuğ Altınkaya
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı*

**MEME KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ** **68**
Doç. Dr. Ayşe Altınok
*Acıbadem Maslak Hastanesi, Meme Hastalıkları Araştırma Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bölümü*

**HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER2 NEGATİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK KEMOTERAPİ: KİME VE NASIL VERİLMELİDİR?** **74**
Doç. Dr. Mutlu Doğan
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, BÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

**HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ** **79**
Prof. Dr. Sernaz Uzunoğlu
*Trakya Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ** **86**
Arş. Grv. Dr. Elif Şenocak Taşçı, Doç. Dr. Özlem Sönmez
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**NEOADJUVAN TEDAVİ: HASTA VE TEDAVİ SEÇİMİ** **94**
Doç. Dr. Kezban Nur Pilancı
*Bahçelievler Memorial Hastanesi*

**METASTATİK HER2+ MEME KANSERİNDE TEDAVİ** **109**
Doç. Dr. Ebru Çılbır
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

**METASTATİK ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ TEDAVİSİ** **116**
Doç. Dr. Meral Günaldı
*İstanbul Aydın Üniversitesi, VM Medical Park Florya Hastanesi*

**METASTATİK HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER2 NEGATİF MEME KANSERİNDE TEDAVİ** **123**
Doç. Dr. Özge Gümüşay
*University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California, USA*

**YÜKSEK RİSKLİ HASTADA KEMOPREVANSİYON** **136**
Dr. Öğr. Ü. Cengiz Akosman
*İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Özel Ordu Medikal Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

**YAZIM KURALLARI** **144**

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİ PATOLOJİSİNDE STANDARTLAR VE YENİ GELİŞMELER

Dr. Fatma Tokat

*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

***Özet***

*Meme kanseri morfoloji, immünofenotip, klinik davranış ve tedavi yanıtında önemli farklılıklar içeren heterojen bir hastalıktır. Son yıllardaki meme kanserinde moleküler ve genomik seviyelerdeki gelişmeler yeni prognostik belirteçleri, terapötik hedefleri, meme kanseri anlayışımızı ve günlük patoloji pratiğini değiştirmiştir. Patologlar tarafından gerçekleştirilen terapötik değerlendirmeler, hastaları uygun tedavi gruplarına ayırmada kritik öneme sahiptir. Bu nedenle histopatolojik parametreleri, moleküler sınıflamayı ve çalışmaları içeren yeni meme tümörleri sınıflaması yapılmıştır. Bu yazıda meme tümörlerinin patolojisindeki standart yaklaşımlar, meme tümörlerinin yeni sınıflaması ve değişen histopatolojik, moleküler parametreler özetlenmeye çalışılmıştır.*

***Abstract***

*Breast cancer is a heterogeneous disease with significant differences in morphology, immunophenotype, clinical behavior and treatment response. Advances at the molecular and genomic levels in breast cancer in recent years have changed new prognostic markers, therapeutic goals, our understanding of breast cancer and our daily pathology practice. Therapeutic evaluations by pathologists are critical in classifying patients into appropriate treatment groups. Therefore, a new classification of breast tumors including histopathological parameters, molecular classification and studies has been made. In this article, standard approaches in the pathology of breast tumors, new classification of breast tumors and changing histopathological and molecular parameters are summarized.*

Geçtiğimiz on yıl içinde, meme kanseri biyolojisine dair anlayışımızda temel değişiklikler olmuştur. Günümüzde meme kanserini, meme epitel dokusundan kaynaklanan ancak farklı prognozlara, nüks modellerine sahip, farklı moleküler özellikler içeren (gen ekspresyon profili, immünohistokimya, proteomik, yeni nesil dizileme ve diğer moleküler tekniklerle tanımlanan) bir grup hastalık olarak tanımlamaktayız. Multidisipliner tedavilerden sonra yayılma ve mevcut tedavilere karşı farklı duyarlılıklara sahip olmaları, teşhis ve tedavi yaklaşımlarında önemli değişikliklere yol açmıştır. Meme karsinomlarının sınıflandırılmasında halen esas, histopatolojik görünümdür. Meme karsinomlarının patolojik sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama dinamik bir süreçtir ve 2019 yılında güncellenmiştir[1]. Karsinomlar, immünohistokimyasal çalışmalar kullanılmadan H&E görünümüne göre sınıflandırılabilir. Güncellenen sınıflama, "diğer" olarak bildirilen tümörlerin sıklığını azaltmayı amaçlamaktadır *(Tablo 1)*.

Patolojik değerlendirme, mikroskobik inceleme, mikroskobik inceleme, immunohistokimya ve moleküler alttiplemeyi kapsar. İyi bir patolojik inceleme, özellikle immunohistokimyasal ve moleküler incelemeler için doku takip işlemlerinin düzgün olarak yapılması şarttır. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve College of American Pathologists (CAP) tarafından yayınlanan kılavuzlar, test sonuçlarını etkileyebilecek, soğuk iskemi süresi (doku çıkarılması ile fiksasyonun

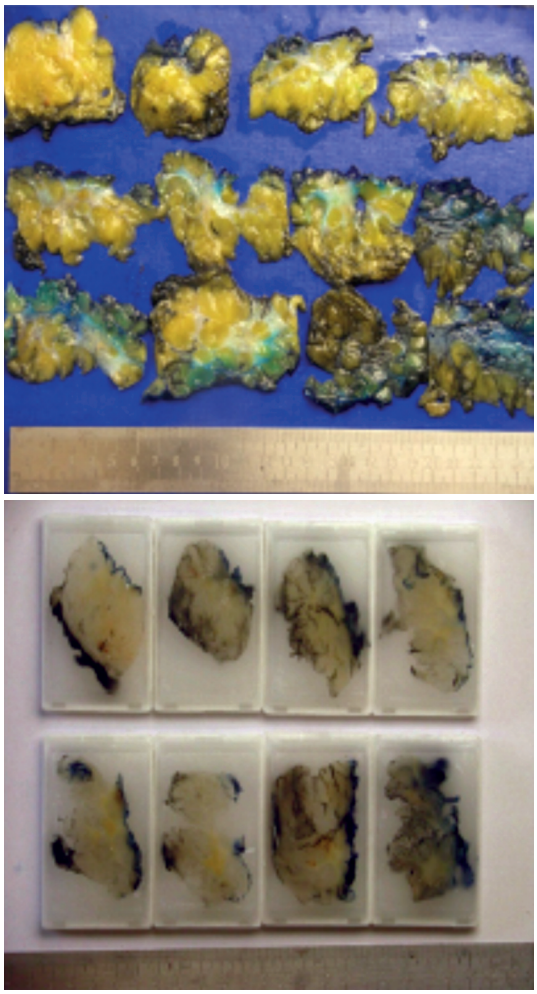
başlaması arasındaki süre) ve fiksasyon zamanı gibi spesifik ön analitik ve analitik değişkenlerin kaydedilmesini gerektiğini vurgulamaktadırlar. Alternatif olarak, laboratuvarlar materyalin hastadan çıkarıldığı zamanı ve materyalin formaline yerleştirildiği zamanı kaydedebilir. Hem dokunun hastadan çıkarıldığı zaman, hem de fiksatif içine yerleştirildiği zaman işlem laboratuvarına iletilmelidir. Bu süreler, örneğin ASCO/CAP kılavuzlarının soğuk iskemi süresi ve fiksasyon süresi için en son sürümünde belirtilen gereksinimleri karşılayıp karşılamadığını belirlemek için kullanılır. Bu sürelerin patoloji raporunda bildirilmesi isteğe bağlıdır[2, 3]. Doku alımından fiksasyona kadar geçen süre mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Örnekler 6 ila 72 saat boyunca %10 nötral tamponlu formaldehit içinde sabitlenir.

**Tablo1: Memenin epitelyal tümörlerinin histopatolojik sınıflaması, DSÖ**

| |
|---|
| Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler İnvazif meme karsinomu |
| Olağan duktal hiperplazi İnfiltratif duktal karsinom, NOS |
| Kolumnar hücre lezyonları, flat epitelyal atipi Onkositik karsinom |
| Atipik duktal hiperplazi Lipidden zengin karsinom |
| Glikojenden zengin karsinom |
| Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar Sebasöz karsinom |
| Sklerozan adenozis Lobuler karsinom, NOS |
| Apokrin adenom Tubuler karsinom |
| Mikroglandüler adenozis Kribriform karsinom, NOS |
| Radial skar / kompleks sklerozan lezyon Müsinöz karsinom |
| Müsinöz kistadenokarsinom, NOS |
| Adenom İnvazif mikropapiller karsinom |
| Tubuler adenom, spesifiye edilemeyen (NOS) Apokrin karsinom |
| Laktasyon adenomu Metaplastik karsinom |
| Duktus adenomu, spesifiye edilemeyen (NOS) |
| |
| **Epitelyal / myoepitelyal tümörler Tükrük bezi benzeri ve nadir tümörler** |
| Pleomorfik adenom Asinik hücreli karsinom |
| Adenomyoepitelyoma Adenoid kistik karsinom |
| Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Sekretuar karsinom |
| Epitelyal-myoepitelyal karsinom Mukoepidermoid karsinom |
| Polimorfoz adenokarsinom |
| **Papiller neoplaziler** Tall hücreli karsinom |
| İntraduktal papillom |
| Duktal karsinoma in situ, papiller tip |
| Enkapsüle papiller karsinom **Nöroendokrin neoplaziler** |
| Enkapsüle papiller karsinom, invazyon içeren Nöroendokrin tümör, NOS |
| Solid papiller karsinoma in situ Nöroendokrin tümör, Grade 1 |
| Solid papiller karsinom, invazyon içeren Nöroendokrin tümör, Grade 2 |
| İntraduktal papiller adenokarsinom, invazyon içeren Nöroendokrin karsinom, NOS |
| Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli |
| Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli |
| |
| **Non-invazif lobuler neoplaziler** |
| Atipik lobuler hiperplazi |
| Lobuler karsinoma in situ |
| . Klasik lobuler karsinoma in situ |
| . Florid lobuler karsinoma in situ |
| . Pleomorfik lobuler karsinoma in situ |
| |
| **Duktal karsinoma in situ (DKİS)** |
| DKİS, düşük grade |
| DKİS, orta grade |
| DKİS, yüksek grade |

### Makroskobik İnceleme

Cerrahi materyallerin cerrahi sınırları farklı renkte mürekkeple işaretlenmeli ve 0,5 cm kalınlığında kesitler alınarak değerlendirilmelidir. Makroskopik değerlendirme, doğru T evrelemesi için çok önemlidir. Bazı invaziv karsinomlar, özellikle neoadjuvan tedavi görenler, genel muayene olarak görülmeyebilir. Lezyon palpe edilemeyen bir görüntüleme bulgusuysa, lezyonu tanımlamak için numune radyografisi ve/veya ek radyolojik çalışmalar gerekli olabilir. Makroskopik değerlendirme, görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmeli ve lezyonların sayısını, lezyon boyutlarını, klipslerin/işaretlerin varlığını ve lokalizasyonu belirtmelidir. Özellikle neoadjuvan tedavi almış hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve DCIS olgularında olası bir invazif odağın tespit edilmesinde, tümör bölgesinin ve bazen tüm memenin mega kasetler ile takibi ideal yaklaşım olmalıdır *(Resim 1)*[3-7].



*Resim 1: A: Cerrahi materyaldeki 0, 5 cm kalınlığındaki dilimler. B: Mega bloklar (Acıbadem Maslak Hastanesi, Patoloji)*

**Mikroskobik İnceleme**

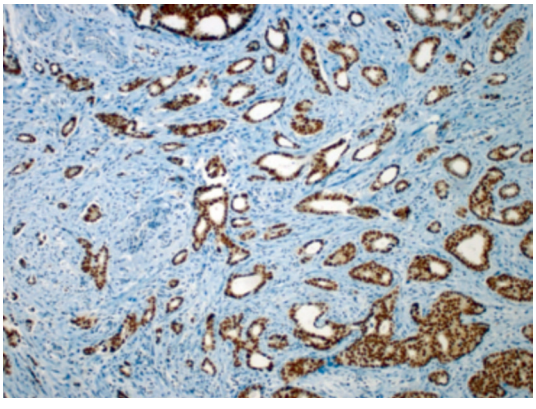
Standart histolojik parametreler, tümörün histolojik alt tipi, tümörün derecesi, anjiyolenfatik invazyon, in situ bileşen, tümör çapı, cerrahi sınırlardır. Tümörün histolojik alt tiplerinde DSÖ 2019 en son versiyonunda değişiklikler yapmıştır. Bu yeni sınıflamada en belirgin değişiklik medüller karsinom, nöroendokrin tümörler ve yeni tanımlanan alt tiplerdir. Daha önceki versiyonlarda medüller karsinom için ayrı bir bölüm ayrılmıştı, ancak son sınıflamada invazif karsinom (duktal) bölümünde özel morfolojik patern olarak tanımlanmıştır. Son çalışmalarda yüksek dereceli invazif karsinomlarda, yüksek orandaki tümörü infiltre eden lenfositler (TIL)'in iyi prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi daha önceden medüller karsinomlar olarak tanımlanan tümörlerde yüksek TIL vardır. Bu nedenlerle klinik amaçlar için medüller paternli karsinomların farklı bir morfolojik alt tipten daha çok TIL açısından zengin invazif (duktal) meme karsinomlar spektrumunun bir ucunu temsil ettiğini düşünmek ve 'medüller patern içeren invazif (duktal) meme karsinomu' terimini kullanması uygun bulunmuştur. Diğer önemli değişiklik ise nöroendokrin tümörlerde olmuştur. Memenin nöroendokrin tümörleri hala tartışmalı konulardandır. Son sınıflama Nöroendokrin tümör Grade 1, Nöroendokrin tümör Grade 2, Nöroendokrin karsinom, (sınıflandırılamayan, küçük hücreli, büyük hücreli) olarak gruplamıştır. Bilinmelidir ki, memenin tüm nöroendokrin tümörleri invazif karsinomdur, immunohistokimyasal olarak tümörün %50'den fazlasının bir nöroendokrin belirleyici (sinaptofizin, kromogranin) ile boyanmasıdır. Yeni tanımlanan histolojik alt tipler ise müsinöz kistadenokarsinom ve IDH2, PIK3CA mutasyonları içeren tall hücreli karsinom, solid papiller karsinom alt tipleridir[1]. Bu bilgiler doğrultusunda histolojik alt tiplendirme yapılmalıdır.

Tüm invazif meme karsinomları derecelendirilmelidir[8]. Raporlama için Nottingham kombine histolojik derece (Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis modifikasyonu) kullanılmalıdır. Nottingham kombine histolojik derece, tübül oluşum miktarını, nükleer pleomorfizmin kapsamını ve mitotik sayımı değerlendirir. Her değişkene 1, 2 veya 3 puan verilir. Mitotik skor, tümörün mitotik olarak en aktif bölümünde 10 ardışık yüksek güçlü alanda (HPF) bulunan mitotik figürlerin sayısına göre belirlenir. Yalnızca açıkça tanımlanabilen mitotik figürler sayılmalıdır; hiperkromatik, karyorektik veya apoptotik çekirdekler hariçtir. Alan boyutundaki farklılıklar nedeniyle, her mikroskop için HPF boyutu belirlenmeli ve buna göre uygun puan belirlenmelidir[9]. Tüm skorlar toplanarak 3-9 arasında skor elde edilir. 3-5 puan = grade 1, iyi diferansiye; 6-7 puan= grade 2, orta derecede diferansiye; 8-9 puan= grade 3, az diferansiye olarak derecelendirilirler.

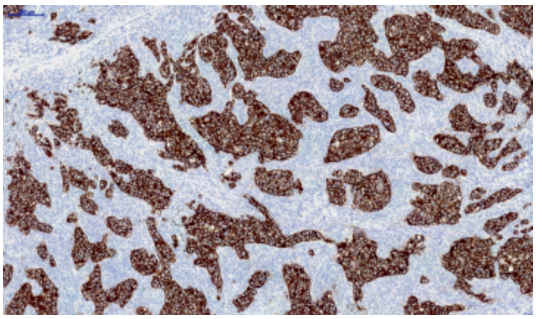
**Standart Gerekli Olan Prognostik/Prediktif Belirleyiciler**

Hormon reseptörleri (ER, PR) ve HER2 durumu, invazif meme karsinomlarının tedavi kararında prognostik ve prediktif faktörlerdir. Meme karsinomlarında tedavi kararı; St. The Gallen International Breast Cancer Expert Panel European Society for Medical Oncology (ESMO), ASCO, the National Comprehensive Cancer Network (NCNN)) kılavuzuna göre yürütülür[10-12]. ER ve PR'nin immünohistokimya ile değerlendirilmesinde pozitiflik oranı 2010 ASCO/CAP kılavuzuna göre %1 olarak kabul edilmiştir. 2019'da revize edilen yeni kılavuz, ER pozitifliği %1-10 arasında olan vakaların 'ER düşük pozitif' olarak rapor edilmesini önermektedir. ER düşük pozitif tümörlerin endokrin tedavisinden ne kadar fayda sağladığına dair sınırlı veri vardır ve bu tümörlerin ER negatif gruba benzer olabileceği varsayımları vardır[13-15]. Patoloji raporunda tümör boyanma yüzdesi ve yoğunluğu belirtilmelidir *(Resim 2)*.

HER2 normal hücre proliferasyonunu, gelişmesini regüle eden growth factor reseptör ailesinin üyesidir. HER2 protein ekspresyonu immunohistokimyasal, amplifikasyon ise in situ hibridizasyon yöntemleri ile saptanır. İmmunohistokimyasal olarak HER2 değerlendirmesinde 0-3 arası pozitiflik skorlama kullanılır. Skor 0 ve 1+ olanlar negatif, 2+ olanlar belirsiz ki bunlar in situ hibridizasyon ile doğrulanmalıdır, skor 3+ olanlar ise HER2 pozitif olarak değerlendirilir *(Resim 3)*. Son güncellenen ASCO/CAP klavuzunda HER2 skorlama sisteminde önemli değişiklikler olmuştur. Buna göre skorlama beş gruba ayrılarak yapılmaktadır (grup 1-5)[16].



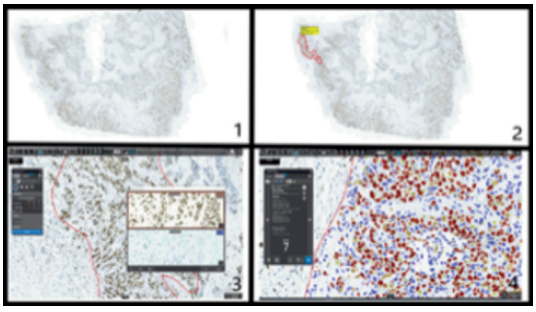
*Resim 2: Düşük dereceli invazif karsinomda (Tubuler karsinom) ER; tümör hücrelerinin %100'ünde kuvvetli nükleer boyanma.*



*Resim 3: HER2 immunhistokimyasal olarak ekspresyonu, skor 3+.*

### Ek Prognostik/Prediktif Belirleyiciler

Ki-67: Meme kanserinde proliferasyon, hastalık davranışının belirlenmesinde ve özellikle kemoterapi kararında önemli bir parametredir. Ki-67 uygulamasının zorluğundan dolayı evrensel olarak kullanılmamaktadır. Ancak doğru puanlandığında kemoterapinin prognozunun ve faydasının belirlenmesinde klinik olarak çok önemlidir[17]. Ki-67 için doğrulanmış bir cut-off değeri yoktur. Çeşitli çalışmalarda %14, %20, %30 gibi değerler bulunmuştur[18, 19] Ki-67 indeksini belirlemede dijital patoloji sistemleri ve 'nükleer kuant yazılım sistemlerinin' kullanılması daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir *(Resim 4)*.



*Resim 4: Ki-67, Dijital patoloji sisteminde nükleer quant yazılımı ile dijital olarak sayılması, Maslak Acıbadem Patoloji, Dijital patoloji.*

Androjen (AR) ekspresyonu: Meta-analiz sonuçları göstermektedir ki; immünohistokimyasal olarak, erken evre meme kanserlerinde gen analizinde saptanan AR ekspresyonu ve yüksek mRNA AR seviyeleri, hastalıksız sağkalım ve daha iyi genel sağkalım ile ilişkilidir[20]. Hormon/androjen hedefli tedavilerde AR'nin prediktivitesine ilişkin henüz yeterli veri yoktur[21].

### Diagnostik Moleküler Patoloji

**Moleküler Sınıflama:** Meme kanseri moleküler düzeyde heterojendir ve genlerdeki farklı ekspresyon paternleri tümör davranışını ve prognozundaki farklılıklara neden olur[22]. Son yıllarda yapılan gen ekspresyon profil çalışmaları sonucunda moleküler alt tipler tanımlanmıştır. Ancak bu alt tiplendirme hala immunhistokimya yöntemlerine dayanmaktadır. ER, PR, HER2 ve Ki67 durumuna göre luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif olarak ayrılmıştır[23] *(Tablo 2)*. Bu moleküler alt tiplendirme tedavi protokolü belirlemede ve prognozda esas faktörlerden olduğundan patoloji raporlarında belirtmek gerekmektedir.

**Tablo 2: Moleküler meme kanseri sınıflaması (St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2013)**

| |
|---|
| **Luminal A- benzeri** |
| • ER: pozitif |
| • PR: pozitif |
| • HER2: negatif |
| • Ki-67 proliferasyon indeksi: düşük |
| **Luminal B-benzeri (HER2 negatif)** |
| • ER: pozitif |
| • HER2: negatif |
| • Aşağıdakilerden en az bir tanesi: |
| Ki-67 proliferasyon indeksi: yüksek |
| PR: negatif ya da düşük |
| **Luminal B-benzeri (HER2 pozitif)** |
| • ER: pozitif |
| • HER2: ekpresyonu ya da amplifikasyonu |
| • Ki-67 proliferasyon indeksi: herhangi |
| • PR: herhangi |
| **HER2-pozitif (non-luminal)** |
| • HER2: ekpresyonu ya da amplifikasyonu |
| • ER: negatif |
| • PR: negatif |
| **Triple-negatif** |
| • ER: negatif |
| • PR: negatif |
| • HER2: negatif |

**İnvazif Meme Karsinomlarında Mutasyon Profilleri:** Son yıllarda gösterilmiştir ki meme kanserle alt tipleri tedaviye yanıtı ve prognozu belirleyen farklı mutasyon profillerine sahiptirler. Moleküler patolojideki uygulamalar bu anlamda büyük önem kazanmaktadır. Luminal A tümörleri yüksek PIK3CA mutasyonları prevalansına sahiptir, bazal benzeri tümörler ise çoğunlukla TP53 mutasyonlarına sahiptir. PIK3CA mutasyonları, daha yaşlı hastalar, histolojik olarak iyi diferansiye ve daha küçük tümörler ve ER pozitif, HER2 negatif tümörler ile daha çok ilişkilidir ve tüm karsinomlarda %32 oranında görülmektedir[24]. Son yıllarda PIK3CA mutasyonuna sahip, ER pozitif hastalarda alpelisib (PI3K inhibitörü) ile tedavi seçeneği onay almıştır[25]. Bu durum moleküler patoloji birimlerinde RT-PCR ile PIK3CA mutasyon bakılmasını gündeme getirmiştir. İmmünoterapiye verilen terapötik yanıtla ilişkili toplam bir mutasyon yükü, yeni nesil dizileme kullanılarak ölçülebilir. Meme kanseri toplam mutasyon yüküne sahip değildir,

ancak üçlü negatif meme kanserinde diğer tümörlere göre daha yüksektir[26].

**Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler (TILs)**

TIL, tümörü ve stromasını infiltre eden mononükleer lenfoid (lenfosit ve plazma hücreleri) hücreler olarak tanımlanır ve tümöre karşı oluşan konak immun cevabıdır. İnvazif meme karsinomlarında TIL değerlendirilmesi son birkaç yıldır prognostik belirleyici olarak önem kazanmaya başlamıştır. Yüksek TILs oranı ile triple negatif ve HER2-pozitif meme karsinomlarında neoadjuvan kemoterapi cevabı ve sonucu arasında pozitif bir ilişki vardır. TIL standart adjuvan/neoadjuvan kemoterapi alan erken evre triple negatif meme kanserinde hastalıksız sağkalım, uzak rekürrens olmadan sağkalım, ve genel sağkalımı tahmin etmede önemli bir prognostik faktör olarak önemi vurgulanmaya başlanmıştır[27, 28]. TIL değerlendirilmesi tanı anında ve neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümörde H&E boyalı preparatlarda ve uluslararası kılavuzlara göre yapılması gerekmektedir[29]. En doğru şekilde değerlendirilmesi dijital patoloji ve yapay zeka ile sağlanabilir.

**İmmun Check-Point Tedavi İle İlişkili Belirleyiciler (PDL1)**

İmmunoterapi son yıllarda birçok kanserlerde kullanılmaya başlanmıştır. PDL1, aşırı inflamasyonu önlemek için bağışıklık tepkisini düzenleyen bir bağışıklık kontrol noktası proteinidir. PD1/PDL1 ekseninin seçici blokajı, T hücresi inhibisyonunu önlemek ve T hücresi aracılı tümör hücresini öldürmeyi yeniden etkinleştirmek için kanserlerin tedavisinde terapötik bir strateji olarak kullanılır. Bu bağlamda PDL1 antikorunun immunhistokimyasal olarak değerlendirilmesi patoloji pratiğinde yeni bir alan yaratmıştır. PDL1 SP142, atezolizumab için FDA onaylı bir antikordur. İleri/metastatik triple negatif meme kanseri için atezolizumab + nab-paklitaksel için FDA onayı, IMpassion130 klinik denemesinin sonuçlarına dayanmaktadır[30, 31]. İmmunhistokimyasal olarak SP142 ile meme tümör hücrelerini infiltre eden immun hücrelerde %1'in üzerinde herhangi bir yoğunluktaki boyanma pozitif olarak kabul edilmektedir. Diğer biobelirteçlerle (SP263, 22C3 vb.) ilgili kesin bir kabul olmasa da bu alan hızla gelişmekte olup yeni güncellemeler gelecekte bizi beklemektedir.

**Sentinel Lenf Nodu**

Meme kanserlerinin çoğunluğu regional lenf noduna metastaz yaparlar. İlk drene olan nod sentinel lenf nodu olarak tanımlanır. Sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller evrelemenin dayanak noktasıdır. Bu prosedürde boya ve radyoaktif madde kullanılarak meme parankiminin drene olduğu primer lenf nodu/nodları saptanır. Sentinel lenf nodu saptandıktan sonra çıkartılır ve mikroskobik olarak incelenir. Mikroskobik değerlendirmede frozen section, imprint, kazıma sitoloji sıklıkla kullanılan standart yöntemlerdir. İmmunhistokimya genelde gerekmez ancak bazı lobuler karsinomlarda, postneoadjuvan olgularda kullanılabilir. Sentinel lenf nodunun intraoperatif değerlendirilmesinde one- step nucleic acid amplification gibi moleküler yöntemler de kullanılmaktadır ancak bunlar yaygın değildir. Lenf nodunda metastaz makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör hücreleri olarak ayrılır.

Sonuç olarak yukarıda meme kanserindeki son sınıflamalar, moleküler değişiklikler, standart uygulamalar özetlenmiştir. Görülmektedir ki diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri de değişen ve gelişen dinamikler içermektedir. Özellikle meme patolojisi ile ilgilenen patologların bu gelişmeleri yakından takip etmelidirler ve tedavi algoritmalarında multidisipliner yaklaşım esas kabul edilmelidir. Moleküler ve genomik gelişmeler özellikle dijital patoloji sistemlerinin kullanılması, yapay zekâ ve bilgisayar öğreniminin uygulanması, sonuçta uygun tedaviyi ve doğru prognozu tespit etmeyi kolaylaştıran yöntemler olarak meme ve diğer organ patolojilerinde önemli bir yere sahiptir ve önümüzdeki yıllarda daha çok merkezde kullanabilir olacaktır.

## KAYNAKLAR


(1) *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).*

(2) *Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. Arch Pathol Lab Med doi: 10. 5858/arpa. 2019-0904-SA.*

(3) *Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. Hum Pathol. 1993; 24: 689-690.*

(4) *Connolly JL, Schnitt SJ. Evaluation of breast biopsy specimens in patients considered for treatment by conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Pathol Annu. 1988; 23 (pt 1): 1-23.*

(5) *Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies: how much is enough? Am J Surg Pathol. 1989; 13: 505-512.*

(6) *Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens: a clinically oriented approach. Am J Clin Pathol. 1992; 98: 125-137.*

(7) *Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 3nd ed. New York, NY: Elsevier; 2010.*

(8) *Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: O'Malley FP, Pinder SE, eds. Breast Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006: 225-233.*

(9) *Pathology Reporting of Breast Disease. A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of Pathologists' Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology Published by the NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists. NHSBSP Publication No 58. January 2005. http: //www. cancerscreening. nhs. uk/ breastscreen/publications/nhsbsp58. html. Accessed April 8, 2009.*

(10) *Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: the St Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2018; 1: 29 (10): 2153.*

(11) *Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 (6): 7-23.*

(12) *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): breast cancer. Version 1. 2018. Fort Washington (PA): NCCN; 2018.*

(13) *Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138 (2): 241-56.*

(14) *American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. 2019.*

(15) *Hammond MEH, Hayes DF, Dowselt M, et al. American Society of Clinical Oncology/ Collegeof American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134 (7): 48-72.*

(16) *Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline focused update. J Clin Oncol. 2018; 36 (20): 2015-22.*

(17) *Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assesment of ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working group. J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (22); 1656-64.*

(18) *Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67b index, HER2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009; 101 (10): 736-50.*

(19) *Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. Cancer Biol Med. 2016; 13 (4): 496-504.*

(20) *Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohee S, et al. The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis of clinical and gene expression data. Clin Cancer Res. 2017; 23 (11): 2702-12.*

(21) *Giovannelli P, Di Donato M, Galasso G, et al. The androgen receptor in breast cancer. Front Endocrinol. 2018; 28 (9): 492.*

(22) *Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2012; 4: 61-70.*

(23) *Goldhirsh A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2206-23.*

(24) *Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, et al. Tumor PIK3CA genotype and prognosis in early-stage breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2018; 36 (10): 981-90.*

*(25) Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormon receptor positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2019; 380 (20): 1929-40.*

*(26) Budczies J, Bockmayr M, Denkert C, et al. Classical pathology and mutational load of breast cancer – integration of two worlds. J Pathol Clin Res. 2015; 1 (4): 225-38.*

*(27) Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. Ann Oncol. 2014; 25 (8): 1544-50.*

*(28) Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value in tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol. 2013; 31 (7): 860-7.*

*(29) Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015; 26 (2): 259-71.*

*(30) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018; 379: 2108-2121.*

*(31) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21 (1): 44-59.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI VE TAKİP

Dr. Füsun Taşkın
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*
*Acıbadem MAA Üniversitesi, Senoloji Araştırma Enstitüsü*

***Özet***

*Meme kanserinin saptanması, tanı konması, tedavisi sırasında ve tedavi sonrası izleminde meme görüntüleme başarıyla kullanılmaktadır. Mamografi, taramada ve tanısal görüntülemede temel yöntemdir. Mamografi teknolojisinin gelişmesiyle pratik uygulamaya giren tomosentez ve kontrastlı mamografi, hem kanser saptama oranlarını arttırmış, hem de evrelemeye katkı sağlamıştır. Kanser saptama duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi olan meme MRG, yüksek riskli kadınlarda taramada kullanışlı bir araçtır. Bunun yanı sıra, meme kanserinin preoperatif evrelemesi ve neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmede başarılı olduğu bilinmektedir. Tedavi sonrası izlemde görüntüleme yöntemleri birbirlerini tamamlayacak şekilde ve konvansiyonel görüntüleme öncelikli olarak kullanılır.*

***Abstract***

*Breast imaging is successfully used in the detection, diagnosis, during treatment and follow-up of breast cancer. Mammography is the main imaging method in screening and diagnostic processes. Tomosynthesis and contrast-enhanced mammography, which have been introduced to clinical practice with the development of technology, both increases cancer detection rates and contributes to staging. Breast MRI is the most sensitive imaging method for breast cancer detection. It is known that MRI is a useful tool for preoperative staging and evaluation of response to neoadjuvant treatment in patients with breast cancer. Imaging methods complement each other, and conventional imaging is primarily used in post-treatment follow-up.*

**Mamografi**

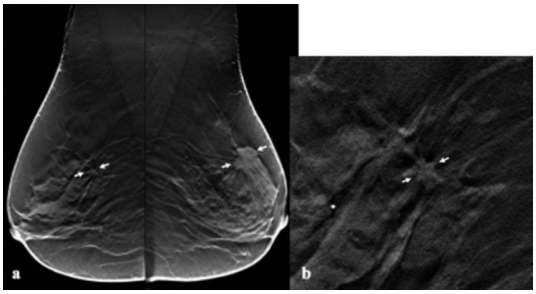
Mamografi meme kanseri taramasında ve tanısında temel görüntüleme yöntemidir. Mamografik taramanın yaygınlaşmasıyla meme kanseri erken tanı ile yeterli tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Mamografik tarama, üzerinde en çok bilimsel çalışma yapılmış tıbbi konulardan biridir. Meme kanseri ölüm oranları tarama ile ortalama %30 azalmaktadır. Bunun dışında, fizik bakıda memesinde bulgu saptanan kadınlarda, yakınması olan kadınlarda yapılan meme görüntüleme ile, yani tanısal meme görüntüleme ile hem kanser hem de iyi huylu hastalıklar saptanabilir. Mamografi bulguları kitle, mikrokalsifikasyonlar, yapısal bozulma ve asimetrilerdir[1,2]. Mamografide ve diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan bulguların tanımlanmasında ve raporlamada ortak dil ve standardizasyon için Amerikan Radyoloji Derneğinin geliştirdiği BIRADS® sınıflaması kullanılır[3]. Kuşkulu bulgu varlığında tanı basamakları uygulanır. Öncelikle lezyonun yeterli görüntülenmesi ve lokalize edilmesi sağlanır. Daha sonra da tanısal biyopsi işlemleri uygulanır. Mamografi iyi bir biyopsi rehberidir. Mamografide saptanabilen bütün lezyonların biyopsisi için doğruluğu yüksek, etkin bir kılavuzdur. Mamografinin kanser saptama duyarlılığı meme dansitesi arttıkça azalır, yani meme yapısı dens olan kadında varolan kanser mamografi ile saptanamayabilir. Bu nedenle de mamografiyi tamamlayan ek görüntüleme yöntemlerine gerek duyulur.

### Evrelemede Mamografi

Yeni tanı alan meme kanserinde mamografi lezyonun yerini, boyutunu, sayısını, yaygınlığını; cilt bulgusu, göğüs duvarı invazyonu, aksilla lenf nodlarının durumu gibi ek bulguları gösterir. Mamografi tüm aksillayı değerlendirmede yetersizdir[4].

### Dijital Meme Tomosentezi

Dijital mamografi teknolojisindeki gelişmelerle mamografik duyarlılıktaki sınırlamalar azalmıştır. Dijital meme tomosentezi (DMT) üç boyutlu kesit görüntüleme yeteneği ile mamografide glandüler doku tarafından örtülen kanserlerin saptanabilmesini sağlar. Dijital mamografiyi tamamlayıcı olarak, ya da kendi başına 2 boyutlu sentetik görüntülerle birlikte tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem kanser saptamada hem de karakterize etmede dijital mamografiye üstünlüğü gösterilmiştir. Dens memede ek mamografik görüntü ihtiyacını azaltır, yalancı pozitif bulguları azaltır. Tarama serilerinde kanser saptama oranlarını ortalama %40 arttırır[5-8]. Tomosentez, in situ kanserleri değil, invazif kanserleri saptama duyarlılığını arttırır. Heterojen dens (BIRADS B, C) meme yapısında çok başarılıyken, aşırı dens parankim yapısında duyarlılığı azalmaktadır. Tanısal değerlendirmelerde tümör sayısını, boyutunu, yaygınlığını ve morfolojik özelliklerini değerlendirmede performansı dijital mamografiden yüksektir. Erken kanserin kitle ve mikrokalsifikasyonlardan sonra en sık üçüncü bulgusu olan yapısal bozulmaları mamografiden daha iyi gösterir[9-13]. Tomosentez görüntülerinden oluşturulan 2 boyutlu sentetik görüntülerin dijital mamografiye benzer tanısal yetenekte olduğu gösterilince, mamografi yapılmaksızın tek başına kullanımı önerilmektedir. Tanısal değerlendirmelerde benign-malign ayırımını kolaylaştırdığı, tümör boyutunu ve ek odak varlığını değerlendirmede mamografiden daha başarılı olduğu gösterilmiştir[14, 15] *(Resim 1)*. Yakın zamana kadar en önemli kısıtlılığı olan biyopsi kılavuzluğu, tomosentez kılavuzluğunda biyopsinin mümkün olmasıyla giderilmiştir.



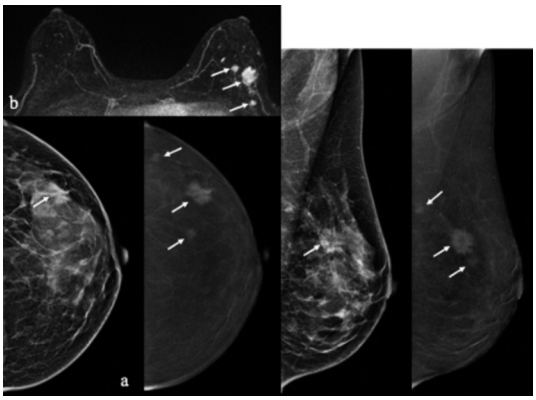

*Resim 1 a, b: 48yaşında, sol memede ele gelen kitle nedeniyle başvuran kadında tanısal tomosentez değerlendirmede sol memede multifokal yerleşimli kitleler ve eş zamanlı olarak, sağ memede 4 mm çapta spiküle kitle izlendi (oklar a) Büyütülmüş kesitte kitle net olarak tanımlanabiliyor (b). Görüntüleme eşliğinde biyopsi sonrası her iki memedeki kitleler invazif duktal kanser tanısı aldı.*

### Kontrastlı Mamografi

En yeni mamografi teknolojisidir ve son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır. Kontrastlı mamograf, (KM), dijital mamografi gibi morfoloji bilgisi vermesinin yanı sıra, MRG gibi tümörde damarlanma bilgisi de sağlar. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu ve 2 dakika bekleme süresi sonrası eş zamanlı, düşük enerjili ve yüksek enerjili mamografi görüntüleri alınarak uygulanır. Standart mamografi pozisyonlarında ve gerekirse ek pozisyonlarda inceleme mümkündür. Kontrastlı mamografinin kanser saptama duyarlılığı da özgüllüğü de dijital mamografiden yüksektir. Mamografinin %71. 5-93 olan kanser saptama duyarlılığı ve %42 olan özgüllüğü kontrastlı mamografide sırasıyla %93-100 ve %87. 7'dir. Heterojen dens meme yapısında (BIRADS C ve D), küçük kanserler artmış damarlanmaya bağlı kontrastla boyanarak görülebilir hale gelir. Dens meme yapısı olan kadınlarda etkin bir tamamlayıcı yöntem olarak kullanılabilir. Düşük enerjili görüntüler dijital mamografinin aynısıdır ve klasik mamografi bilgisi sağlar. Yüksek enerjili görüntüler kontrast maddeyle boyanan lezyonu gösterir. Düşük grade in situ duktal kanser (DKİS) mikrokalsifikasyonları genellikle saptanamaz. En önemli dezavantajları iyotlu kontrast maddeye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları, böbrek yan etkileridir. Kontrastlı mamografi odalarında resüsitasyon ekipmanlarının bulunması zorunludur. Yaşlı, allerji öyküsü olan, böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanmamalıdır[16-18].

### Evrelemede Kontrastlı Mamografi

Son yıllarda kontrastlı mamografinin preoperatif evrelemede etkinliğini araştıran çalışmalarda, yeni tanılı meme kanserli hastalarda kontrastlı mamografinin ek multifokal/multisentrik tümörleri saptayabildiği gösterildi. Jochelson ve arkadaşları kontrastlı mamografinin indeks kanseri saptama duyarlılığını MRG ile benzer, ek kanserleri saptama duyarlılığının MRG'den daha yüksek olduğunu gösterdi[19]. Lee-Felker ve arkadaşları indeks tümörde MRG'nin biraz daha duyarlı olduğunu, kontrastlı mamografinin ek kanser saptama duyarlılığının MRG ile eşit olduğunu bildirdi[20] *(Resim 2)*. İki çalışmada da KM ile yalancı pozitiflik daha az olduğu için, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve özgüllük MRG'den belirgin yüksek bulundu. Elde edilen bilgiler, kontrastlı mamografinin evrelemede MRG gibi kullanılabileceğini gösterdi.




*Resim 2 a, b: 39 yaşında, sol memede ele gelen kitle nedeniyle başvuran kadın hastada, iki yönlü kontrastlı mamografide düşük enerjili görüntülerde sol meme üst dış kadranda indeks tümör ve yüksek enerjili görüntülerde indeks tümöre ek olarak multifokal iki odak izlendi (oklar, a). Bulgular dinamik kontrastlı meme MRG aksiyel MIP (maximum intensity projection) görüntüde de benzer (oklar, b).*

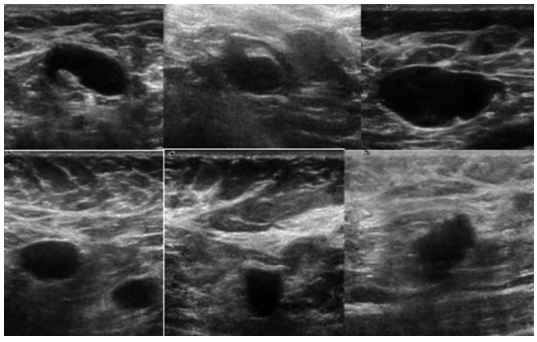
**Ultrasonografi**

Ultrasonografi (US), diğer endikasyonlarının yanında, mamografide saptanan bulguları değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntemdir. Mamografide saptanan kitlelerde solid-kist ayırımında, solid kitlelerin malign-benign ayırımında, yapısal bozulma ve asimetrilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı yöntemdir. Klinik yakınması ya da fizik bakı bulgusu olan kadınlarda mamografide bulgu yoksa ek görüntüleme aracıdır. Kolay ulaşılabilir, göreceli ucuz, iyonizan radyasyon içermeyen, hasta konforu yüksek bir görüntüleme yöntemidir. En önemli sınırlılıkları operatöre ve cihaza bağımlı olmasıdır. Ultrasonografi dens meme yapısı olan kadınlarda mamografiyi tamamlayıcı olarak kullanıldığında invazif kanserleri saptayabilir. Heterojen parankim yapısı sonografik duyarlılığı kısıtlar. Otomatik meme ultrasonu (OMUS) yeni bir teknoloji olup, memenin bir teknisyen tarafından pozisyonlanması ile üç anatomik planda otomatik US taraması yapılmasıdır. OMUS tarama serilerinde tamamlayıcı olarak kullanıldığında kanser saptama oranlarını arttırdığı gösterildi. Brem ve arkadaşlarının çalışmasında tarama mamografisine eklenen OMUS her 1000 taramada ek 1. 9 kanser saptadı. Diğer yandan, geri çağırma oranlarında ve yalancı pozitif sayısında artışa neden oldu[21]. Wilczek ve arkadaşları kabul edilebilir geri çağırma oranlarıyla birlikte kanser saptama oranlarında artış olduğunu gösterdi[22].

**US İle Evreleme**

Elle yapılan ultrasonografi kanser tanısının doğrulanmasında, lokal-bölgesel evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Multifokal-multisentrik hastalığın gösterilmesinde, karşı memenin değerlendirilmesinde katkısı bilinmektedir. Ultrasonografi ile %20'ye varan oranda indeks tümörle aynı kadranda tümör saptanmaktadır. Aksilla lenf nodu değerlendirmesinde etkin ve başarılıdır *(Resim 3)*. Preoperatif lezyon lokalizasyonunda ve biyopsilerde kullanışlı ve güvenilir bir kılavuzdur. Preoperatif evrelemede sadece MRG ile saptanan lezyonlarda ikinci bakı US ile değerlendirme gereklidir. Lezyon US ile görülebilirse, biyopsiyi US kılavuzluğunda yapmak mümkün olur. MRG kılavuzluğunda biyopsiye göre daha kolay, daha ucuz, hasta konforu daha yüksek, intravenöz kontrast madde kullanımı gerektirmeyen bir yöntem olduğu için, US kılavuzluğunda biyopsi tercih edilen bir yöntemdir.

Lin ve arkadaşları OMUS ile değerlendirilen lezyon boyutunun elle yapılan ultrasona göre patolojiyle daha uyumlu olduğunu gösterdiler[23]. Wang ve arkadaşları multifokal hastalıkta 1 cm'den küçük lezyonların saptanmasında OMUS'un performansının elle yapılan US'dan daha iyi olduğu buldular[24]. Preoperatif değerlendirmede, operasyon planlanırken özellikle koronal planda lezyon ve çevresinin bütün olarak görülebilmesi nedeniyle (cerrahi görünüm), OMUS değerli bir araç haline gelebilir[25].



*Resim 3: Aksiyel sonografi görüntülerinde farklı meme kanserli olgularda metastatik aksiller lenf nodları izleniyor. Oval şeklin kaybı, kortikal ekojenitenin azalması, diffüz ya da kısmi kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı ve kortikal kenar düzensizliği malignite kuşkulu bulguları gösteriyor.*

**Manyetik Rezonans Görüntüleme**

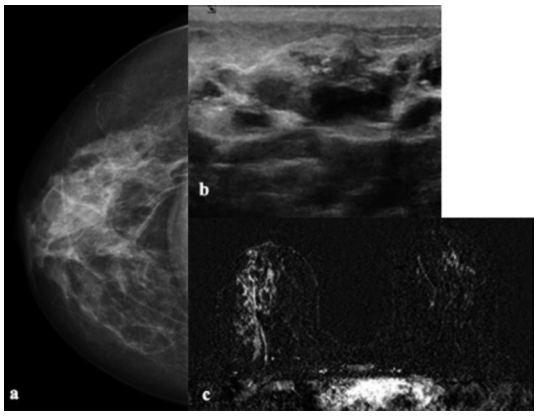
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), primer, yineleyen ve kalıntı (rezidü) meme kanserini saptama duyarlılığının çok yüksek olması nedeniyle günlük pratikte sık kullanılır. Meme kanserinin MRG bulguları kitle ve kitle dışı boyanmalardır. Belirsiz ve lokalize edilemeyen kuşkulu konvansiyonel görüntüleme bulgularında güvenilir bir problem çözücü yöntemdir[26]. Problem çözücü olarak kullanıldığında kanser saptama oran-

ları %5.2 ile %26.3 aralığındadır[27]. Meme kanserinin preoperatif evrelemesinde önemli katkı sağlayabilir. MRG'nin artan kullanımıyla sadece MRG ile saptanabilen lezyonlar ve buna bağlı olarak da MRG kılavuzluğunda biyopsi sayıları arttı. Dinamik kontrastlı meme MRG hem morfoloji, hem de tümöre özel damarlanmaya bağlı kontrast kinetiği bilgisi sağlar. Kanser saptama duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemidir (ortalama %93) ve özgüllüğü de düşük değildir (ortalama %71)[28].

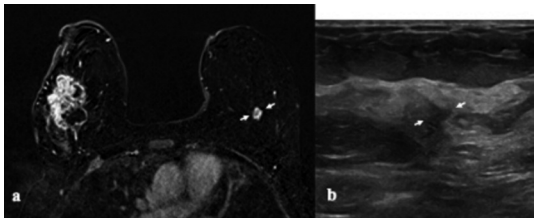
Dinamik kontrastlı meme MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve görünür difüzyon katsayısı eşlemesiyle kombine edilebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme eklenerek MRG'nin kanser saptama duyarlılığı %96'lara, özgüllüğü %100'lere dek artırılabilir. Bu avantajları nedeniyle rutin incelemelere difüzyon görüntüleme eklenir[29].

### MRG İle Evreleme

Yeni tanı almış meme kanserli hastalarda MRG preoperatif evrelemede kullanılabilir. Hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi, aynı memede multifokal/multisentrik ek kanserlerin ve karşı memedeki kanserin saptanması hastanın preoperatif değerlendirmesine potansiyel katkı sağlar. *(Resim 4)*. Multifokal/multisentrik hastalıkta ve DKİS varlığında mamografi ve ultrasondan daha duyarlıdır[42]. Toplam 50 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, aynı memede MRG ile saptanan ek odakların %67'sinin malign olduğu ve hastaların %20'sinde MRG'nin tedavi planına katkı sağladığı gösterildi[30]. Literatür MRG'nin tümör boyutunu değerlendirmede mamografi ve US'den daha başarılı olduğunu gösterdi[31]. Ancak MRG hastaların %15 kadarında tümör boyutunu olduğundan büyük ya da küçük değerlendirebilir[32, 33]. Etkin preoperatif değerlendirme cerrahi başarıyı arttırır. Evrelemede MRG'nin rolü hala tartışmalıdır[34, 35]. İnvazif lobüler kanserli hastalarda preoperatif evrelemede MRG kullanımının re-eksizyon oranlarını %11-18 azalttığı net olarak bilinmektedir. MRG, aynı memede ya da karşı memede mamografi ve ultrasonografiyle saptanamayan ek kanserleri saptayabilir, bu da daha geniş cerrahiye neden olabilir[36]. Preoperatif evrelemede MRG kullanılırsa, MRG ile saptanan ek bulguların gereksiz yaygın cerrahiye neden olmaması için biyopsi ile tanı koyarak ilerlemek şarttır. Erken dönem çalışmalarda MRG'nin saptadığı ek benign bulgular nedeniyle mastektomiler bildirilmiştir. Bundan kaçınmak için MRG ile saptanan kuşkulu bulgularda biyopsi ile tanı şarttır. İkinci bakı US ile MRG'de saptanan lezyonların değerlendirilmesi, olguların %57,5'inde US kılavuzluğunda biyopsi olanağı sağlar[37]. Bu oranlar kitle dışı boyanmalarda biraz daha düşüktür.




*Resim 4 a, b, c: 48 yaşında, yakınmasız kadında tarama mamografisinde dens meme yapısı var ve belirgin anormallik yok (a) Ultrasonografide orta dış kadranda kitle dışı duktal lezyon izleniyor (b) US kılavuzluğunda biyopsi ile yüksek grade DKİS tanısı aldı. Preoperatif dinamik kontrastlı MRG, aksiyel subtrakte kontrastlı görüntüde hastalık yaygınlığının ultrasonda saptanandan çok daha geniş olduğu görüldü (c).*




*Resim 5 a, b: 57 yaşında, sağ memede ele gelen kitleye HER-2 pozitif, hormon reseptör negatif invazif duktal kanser tanısı alan kadında NAKT öncesi MRG yapıldı. Sağ memede mikst solid-kistik kitle ve ek olarak sol memede 5 mm çaplı kuşkulu kitle saptandı (oklar, a). İkinci bakı US ile lezyon saptandı (oklar, b) ve biyopsi sonucu invazif duktal kanser tanısı aldı.*

### MRG Bulgularının Cerrahide Kullanılması

MRG ile daha doğru evreleme sağlanır, ama bu bilgi cerrahi sonuçlarda iyileşme ile sonuçlanamayabilmektedir. Bu konudaki en son meta-analizde MRG yapılan hastalarda mastektomi oranlarının arttığı (odds ratio: 1.39) gösterildi[38]. Bununla birlikte, MRG'nin verdiği bilgiyle meme koruyucu cerrahi yapılan kadınlarda re-eksizyon oranlarının azaldığı bilinmektedir. İngiltere genelini kapsayan randomize kontrollü COMICE (comparative effectiveness of MRI in breast cancer) çalışmasında MRG yapılan ve yapılmayan kolda re-eksizyon oranları aynıydı, %19 bulundu. Üstelik ek bulgular mastektomiye neden oldu, çünkü MRG kılavuzluğunda biyopsi yaygın değildi[39]. Ama İsveç çalışmasında re-eksizyon oranlarının MRG kolunda %15'den %5'e düştüğü gösterildi[40]. Bu iki çalışma MRG bulgularının operasyona yansıtılabilmesinin önemini göstermektedir. MRG kılavuzluğunda biyopsi ya da işaretleme, DKİS

ya da yaygın tümörün sınırlarının işaretlenmesi cerrahların MRG bulgularını doğru kullanmasını sağlar. Lobüler kanserde MRG'nin mastektomi sayılarını arttırmadan re-eksizyon oranlarını azalttığı net olarak kanıtlanmıştır[41].

MRG, yeni tanılı hastaların ortalama %3'ünde karşı memede mamografi ve US ile saptanamayan kanser saptar *(Resim 5)*. Bunlar 1 cm'den küçük kanserlerdir ve 1/3'i DKİS tanısı alır. Halen MRG'nin hastalıksız sağkalımı uzattığı kanıtlanmamıştır. Bu nedenle de preoperatif evrelemede kullanımı tartışmalıdır. Değerlendirilen çalışmaların çoğunun MRG kılavuzluğunda biyopsi, işaretleme işlemlerinin yapılmadığı, MRG bulgularının cerrahiye tam olarak yansıtılamadığı çalışmalar olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Amerikan radyoloji derneği tüm olgularda faydalı olduğu için peroperatif evrelemede MRG kullanımını önerirken, Avrupa kılavuzları belli gruplara önermektedir *(Tablo 1)*.

Tedavi öncesi bir diğer MRG endikasyonu da problem çözmektir. Görüntüleme yöntemleri arasında, ya da klinik ile görüntüleme arasında tümör boyut uyumsuzluğunda kullanılır. Sonuç olarak, MRG ek kanser saptanmasında ve hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha başarılıdır[42, 43].

**Tablo1: Farklı kılavuzlarda meme kanseri tanılı hastalarda preoperatif meme MRG önerileri.**

| KILAVUZLAR | MRG ÖNERİSİ |
|---|---|
| **ACR, 2018** | Tüm gruplarda/MR tümör yaygınlığının değerlendirilmesinde, derin fasya ilişkisinin değerlendirilmesinde, karşı memenin taranmasında yararlıdır. |
| **EUSOBI, 2008** | Dens meme, invasiv lobüler kanser (İLK), karşı memenin taranması (tüm hastalar). |
| **EUSOMA, 2010** | İLK, yüksek riskli kadınlar, 60 yaş altı mamografi/US boyut uyumsuzluğu > 1cm hastalar, parsiyel meme ışınlamasına uygun hastalar. |
| **NCCN, 2018** | Tüm gruplarda / opsiyonel. |
| **NICE, 2018** | Fizik bakı/MG/US uyumsuzluğu, dens memede boyut değerlendirme, MKC planlanan İLK. |
| **Hollanda Meme Kanseri Kılavuzu, 2018** | Fizik bakı /MG/US uyumsuzluğu, MKC planlanan İLK, yaygınlığı değerlendirilemeyen DKİS, mikroinvazyonlu DKİS. |
| **AGO (Alman Jinekolojik Onkoloji Grubu), 2018** | Dens meme, meme başı tutulumu, İLK, multifokal hastalık kuşkusu, yüksek riskli hastalar için opsiyonel. |

## Neoadjuvan Kemoterapi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Neoadjuvan Kemoterapinin (NAKT) en önemli faydalarından biri, HER-2 pozitif kanserde, üçlü-negatif kanserde ve Luminal B kanserde patolojik tam yanıt sağlamasıdır. Lokal ileri evre tümörde boyut küçülmesi sağlayarak meme koruyucu cerrahi şansı, aksilla evresinin düşmesiyle aksiller diseksiyondan kaçınabilme gibi avantajlar sağlar. Patolojik tam yanıt iyi bir prognostik faktör olsa da sağkalım sonuçları adjuvan kemoterapi alan hastalarla benzerdir[44]. Rezidü tümör boyutu mamografi, ultrasonografi ve MRG ile değerlendirilebilir. Tedavi sonrası fibrozis ya da biyopsi sonrası değişikliklerin rezidü tümörden ayırımı konvansiyonel görüntülemeyle zor olduğu için, MRG doğruluğu en yüksek görüntüleme yöntemidir[45]. Tedavi sonrası bulgular tümör alt tipine, histolojik tipe ve MRG parametrelerine göre değişkenlik gösterdiği için rafine bir değerlendirme yapmak önemlidir. Yapılan MRG'nin amacını da anlamış olmak önemlidir. Onkolog bakış açısında invazif tümör boyutundaki değişiklik önemlidir. Rezidü DKİS miktarı tedavi yanıtını değerlendirirken onkoloğu çok etkilemeyebilir. Ancak bir cerrah için tümör yaygınlığı, DKİS de dahil ölçülmelidir.

Kemoterapi yanıtı değerlendirirken maksimum tümör boyutundaki değişiklikler, tümör hacmi ve kontrast maddeyle boyanma kinetikleri, difüzyon değişimleri ve moleküler görüntüleme teknikleri araştırılmaya devam edmektedir.

Yanıt değerlendirmede en yaygın kullanılan standardize kriterler olan RECIST (The Response)

Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleridir[46]. Yanıt 4 kategoride gruplanır: tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, progresyon *(Resim 6)*. Tümör hacim hesaplamaları için yarı otomatik 3 boyutlu MRG yazılımları kullanılır. Bu yazılımın bulunmadığı sistemlerde en geniş boyut karşılaştırılır. Tümör hacim değişiklikleri ile, tümör boyut değişikliklerine göre hastalıksız sağkalım arasında çok daha güçlü bir ilişki saptanmıştır. İlk kür sonrası saptanan hacim değişikliği etkinlik öngörüsü en güçlü olan parametredir. Bu da erken dönemde tedavi protokolünün modifiye edilebilmesini sağlayabilir. Kontrastlı değerlendirmede sinyal-zaman eğrisindeki değişiklikler de yanıtı değerlendirmede faydalıdır. Boyanmada erken azalma tedavi yanıtı için önemli bir belirteçtir. ADC değerlerinde artış da tedavi yanıtını %88 duyarlılık ve %79 özgüllükle gösterir[47]. Tüm parametrelerin standardize edildiği ve gerekli yazılım ve donanımların sağlandığı detaylı çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

*Resim 6 a, b, c, d: Sağ meme lokal ileri evre meme kanseri tanısı alan 59 yaşında kadın hastada NAKT öncesi aksiyel subtrakte postkontrast görüntülerde (a, b) yaygın, infiltratif tümör izleniyor. Tedavi sonrası görüntülerde kısmi yanıt izleniyor (c, d).*

### NAKT Sonrası ve Cerrahi Öncesi Değerlendirme

NAKT sonrası meme koruyucu cerrahi güvenlidir, koruyucu cerrahi yapılan hastalarla mastektomi yapılan hastalar arasında lokal yineleme oranlarında fark saptanmamıştır. Yaşı 40'ın altında olan hastalarda lokal yineleme daha sıktır. Preoperatif MRG'nin bu grupta kullanımının cerrahi sonuçlara ve yineleme oranlarına katkısı kanıtlanmamış olsa da, NAKT sonrası MKC adaylarının preoperatif değerlendirmesinde kullanılabilir[47]. NAKT sonrası kalıntı tümör saptamasının değerlendirildiği 44 çalışmayı içeren meta-analizde MRG'nin duyarlılığı %92 özgüllüğü %90 bulunmuştur[45]. MRG'nin saptadığı boyutla patolojik boyut korelasyonu konvansiyonel görüntülemeden daha yüksektir. Ancak, kalıntı tümörün mikroskobik odaklar halinde saçıldığı durumlarda ya da fibrozis varsa, tümör boyutu olduğundan küçük veya büyük değerlendirilebilir. Sonuç olarak, NAKT öncesi tümör boyutu değerlendirmesi, NAKT sonrasına göre daha güvenilirdir.

Üçlü-negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde kalıntı tümör boyutu ve tam yanıt değerlendirmesi hormon reseptör pozitif /HER-2 negatif tümörlerden daha doğru yapılır. Lobüler kanserde, hormon reseptör pozitif/HER-2 negatif tümörlerde boyut olduğundan daha küçük değerlendirilme eğilimindedir. Hormon reseptör pozitif/HER2-negatif tümörler MRG'de genellikle diffüz kitle dışı boyanma yapar ve NAKT sonrası çok sayıda küçük odak olarak geriler. MRG'de kitle dışı boyanma varlığı lokal-bölgesel yineleme ile ilişkilidir ve yineleme orijinal tümörle aynı kadranda olur. Üçlü-negatif tümörler cevap genellikle tek ya da multifokal kitle şeklinde gelişir ve genellikle büzülerek küçülür. Yani NAKT sonrası tümör boyutu değerlendirme, hormon reseptör pozitif/HER-2 negatif tümörlerde diğer tiplere göre daha zordur. NAKT sonrası cerrahi tümör boyutunu değerlendirirken geç faz görüntüler (kontrast verildikten 6 dakika sonra alınan görüntüler) yararlıdır, kalıntı DKİS alanları daha iyi görünür. İnvazif bileşeni değerlendirmek ve tam yanıtı saptamak için standart postkontrast seriler uygundur. Hedefli tedavilerin gelişmesiyle tam yanıt oranları özellikle üçlü-negatif ve HER-2 pozitif tümörlerde %50-60 artmıştır. Tam yanıt sağlananlarda cerrahisiz izlemin mümkün olabileceği fikri giderek artan bir ilgi görmektedir[47, 48]. MRG kalıntı hastalığı göstermede %83-92 duyarlılık ve patolojik tam yanıtı belirlemede orta dereceli %47-63 özgüllüktedir. Tümör yatağında boyanma olmaması patolojik tam yanıt kriteridir. Halen yapılan çalışmalarda seçilmiş hastalarda biyopsi ile cerrahisiz tedavi olanağı değerlendirilmektedir. İlk sonuçlarda perkütan biyopsi patolojik tam yanıt saptamada MRG'nin negatif öngörü değerini %76.7'den %94. 4'e yükseltmiştir[49, 50]. Bununla birlikte, kemoterapiyle gelişen fibrozis, inflamasyon ya da granülasyon dokusu kalıntı tümör yokken de tümör yatağında boyanarak kalıntı kanseri taklit eder[47].

## GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE MEME BİYOPSİLERİ

### Kalın İğne Ve Vakum Destekli Biyopsiler

Görüntüleme eşliğinde meme biyopsileri cerrahi biyopsiye etkin bir alternatif olup, minimal invazif, güvenli ve yüksek doğrulukta tanı sağlayan işlemlerdir. Doğru tanı ve etkin tedavi planı sağlar. Biyopsi öncesi hastaya yeterli ve doğru bilgi verilmeli ve onamı alınmalıdır. Her bir vaka için en uygun kılavuz yöntem ve biyopsi tipi radyolog tarafından belirlenmelidir. Patoloğa yeterli bilgi verilmeli ve biyopsi sonuçları radyoloji-patoloji uyumu açısından titizlikle değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi gerektiren tanı sonrasında, fizik bakıda ele gelmeyen tüm lezyonlarda görüntüleme eşliğinde işaretleme gerekir. En yaygın kullanılan biyopsi kılavuzu ultrasonografidir. Kural olarak, ultrasonografiyle saptanabilen tüm lezyonlarda biyopsi ve lokalizasyon işlemleri ultrasonografi kılavuzluğunda yapılır.

**Kalın İğne Biyopsisi:** 12-16G (genellikle 14G) iğne kullanılır. Lokal anestezi sonrası 10-22 mm aralığında değişen uzunluklarda örnekler alınır. Genellikle 3-5 arası örnek sayısı yeterlidir. Örnekler formalin içeren bir kapta patolojiye iletilir. Kalın iğne biyopsilerinde yalancı negatif sonuç oranı ortalama %2'dir. Duyarlılık ortalama %97, izlemde uyum oranları ortalama %94'dür[51].

**Vakum Destekli Biyopsi:** 7-12G kalınlıkta iğnelerle, vakum yapan bir sistem eşliğinde yapılan biyopsilerdir. Lokal anestezi sonrası tek perkütan girişle çok sayıda ve geniş hacimde örnek almayı sağlar. Örneklerin kesici iğne biyopsisinden daha fazla ve hacimli olması yalancı negatif sonuç riskini azaltır. On iki ve üzerinde örnek almak mümkündür. Bütün cihazların kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi yapılabilir. Bir cm'den küçük lezyonların tamamen çıkartılması mümkündür. En yaygın kullanımı mamografi kılavuzluğunda mikrokalsifikasyon biyopsileri ve MR kılavuzluğunda biyopsilerdir. Kuşkulu mikrokalsifikasyonların ve sadece mamografide saptanabilen lezyonların tanısında mamografi kılavuzluğunda stereotaktik ya da tomosentez kılavuzluğunda kalın iğne ve vakum destekli biyopsi yüksek duyarlılıkta, minimal invazif tanı sağlar[52, 53]. Mikrokalsifikasyon biyopsilerinde spesmen mamografisi ile yeterli mikrokalsifikasyon çıkarıldığının doğrulanması gerekir. Eğer tüm lezyon çıkarıldıysa biyopsi sahasına marker yerleştirilmelidir.

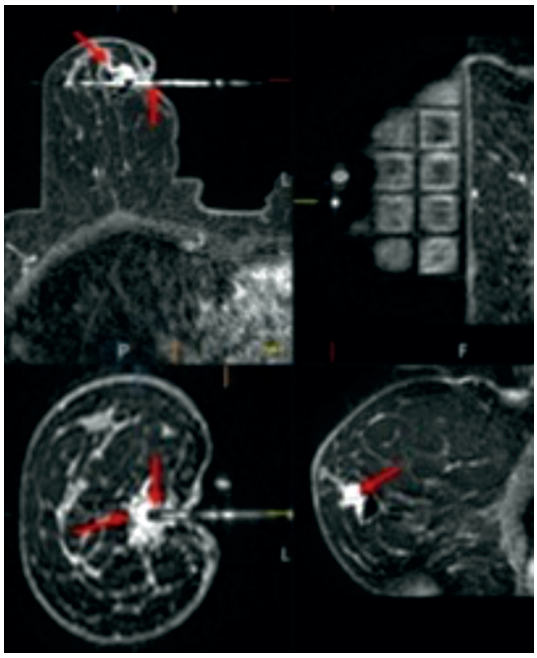
Sadece meme MRG ile saptanan ve ikinci bakı US ile saptanamayan kuşkulu lezyonların tanısında MR kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi kullanılır *(Resim 7)*. Biyopsi sahasına işaretleyici (marker) yerleştirmek gereklidir. Böylece ikinci biyopsi ya da cerrahi eksizyon gerektiğinde işlemin mamografi kılavuzluğunda yapılabilmesi sağlanır. Pahalı ve doğası gereği kompleks bir işlemdir. Alınan örneğin doğrulanma şansı yoktur. Bu nedenle, diğer yöntemlerden daha yüksek bir titizlikle radyoloji-patoloji uyumunun değerlendirilmesi gerekir[54-56]. İşlem başarısından kuşku varsa 3-7 gün sonra MR kontrolü yapılmalıdır.

Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi sonuçlarının klinik-radyoloji-patoloji uyumu titizlikle değerlendirilmelidir. Uyumlu benign tanıda 6. ay ve sonrasında yıllık izlem yeterlidir. Uyumsuz olgularda mutlaka biyopsi tekrarı gerekir[57-59].

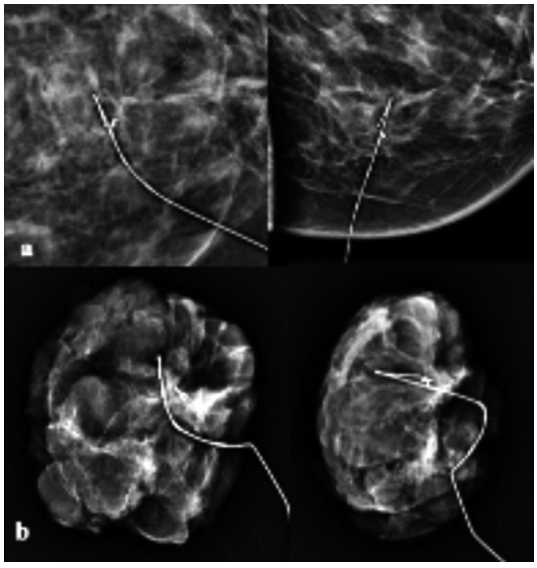
Görüntüleme eşlikli iğne biyopsileri son derece güvenlidir ve tedavi gerektirecek ciddi komplikasyonlar son derece seyrektir. En çok görülen yan etkiler hafif ağrı ve giriş yerinde morarmadır. Kanamaya bağlı büyük hematom ve enfeksiyon her 1000 işlemden bir tanesinde görülür. Kullanılan iğne kalınlığına ve örnekleme sayısına bağlı olarak kanama riski artar. Kanama genellikle kendini sınırlar ve durması için 5-10 dakika bası uygulamak yeterlidir. Nadiren pseudoanevrizma, arteriovenöz fistül gibi vasküler komplikasyonlar görülebilir. Vasküler komplikasyonlarda duruma göre izlem, US kılavuzluğunda odaklanmış bası uygulama, perkütan trombin enjeksiyonu ya da açık cerrahi uygulanabilir. Biyopsi traktından malign hücrelerin yer değiştirmesine neoplastik yayılım denir ve son derece seyrek görülen bir durumdur, 1644 biyopsinin 2'sinde bildirilmiştir. Klinik probleme neden olmayan bir durumdur. Geniş meme koruyucu cerrahi serilerinde yapılan karşılaştırmalarda, görüntüleme eşlikli biyopsi ile tanı alan olgularda lokal nüks artışı yoktur. Görüntüleme eşlikli meme biyopsileri için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Nadiren, bazı antikoagülan ilaç kullanımlarında ilacın bir süre kesilmesi gerekebilir, vaka bazlı değerlendirmelerle karar vermek gerekir. Görüntüleme eşlikli biyopsi gebelik ve emzirme dönemlerinde, vaka bazlı değerlendirme yapılarak, güvenle uygulanabilir. MR biyopsi yapılacak olgularda kontrast madde kullanımı nedeniyle, böbrek yetmezliği gibi kontrast madde kullanımına engel bir durumun olmaması gerekir[54].

**Lokalizasyon İşlemleri**

Ele gelmeyen tümör ya da işaretleyici (marker) lokalizasyon işlemleri mamografi veya US kılavuzluğunda yapılabilir. Hem ele gelmeyen, kanser tanılı lezyonun lokalize edilmesinde, hem de NAKT öncesi tümöre ve gerekiyorsa aksilla lenf noduna yerleştirilmiş işaretleyici (marker) lokalizasyon işlemlerinde iğne-tel sistemleri, radyoaktif işaretleyiciler, manyetik işaretleyiciler kullanılabilir. İşaretli cerrahi eksizyon sonrası spesmen grafileriyle lezyon ve işaretleyicinin tamamen çıkartıldığı doğrulanır[59] *(Resim 8)*.



*Resim 7: Sadece MRG ile saptanan kuşkulu lezyona MRG kılavuzluğunda vakum biyopsi.*



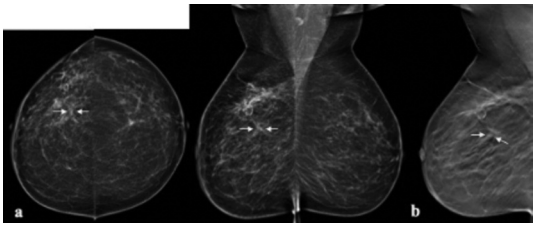

*Resim 8 a, b: NAKT sonrası tam yanıtlı olguda 2 yönlü mamografide (a) tel ve işaretleyici doğru yerde izleniyor. Cerrahi eksizyon sonrası 2 yönlü spesmen grafisinde metalik işaretleyici ve fokal yapısal bozulma şeklinde izlenen fibrotik odak çıkartılmış (b).*

Aksiyel ve sagittal planda işlem basamakları izleniyor. Biyopsi iğnesinin uygun yerde olduğu doğrulandıktan sonra (oklar) işlem gerçekleştirilebilir.

**Tedavi Sonrası İzlem**

Tedavi sonrası rutin izlemde yıllık mamografi yeterlidir. Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda görüntülemede cerrahiye ve radyoterapiye ait değişiklikler ilk birkaç yıl daha belirgin olmak üzere izlenir. Tedaviye ait değişiklikler konvansiyonel görüntüleme duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltır. Mamografiyi tamamlayıcı olarak ultrasonografi ya da tomosentez kullanılabilir. Kanser yinelemesi kuşkusu varsa da öncelikle konvansiyonel görüntüleme kullanılmalıdır. Ancak, yüksek riskli kadında yineleme kuşkusunda MRG seçilmelidir. Güncel kılavuzlarda öneriler bu doğrultudadır. Bununla birlikte, yineleyen kanserde preoperatif değerlendirmede MRG'nin cerrahi planına konvansiyonel görüntülemeden daha fazla katkı sağladığı gösterilmiştir. Yineleyen kanserde mamografide kitle, mikrokalsifikasyon, yapısal bozulma ya da asimetri saptanabilir *(Resim 9)*. Önceki incelemelerle karşılaştırma, meme koruyucu cerrahi yapılmış kadınlardaki yıllık izlemde de çok önemlidir, yinelemeyi daha kolay saptamaya yardımcı olur. Yineleyen kanser kuşkusunda biyopsi kaçınılmazdır, MRG biyopsinin yerini almaz. Patoloji ile doğrulanan yinelemiş kanserde yaygınlık tam olarak değerlendirilemezse uygun tedavi planı için MRG gereklidir.

Meme koruyucu cerrahi sonrası, cerrahi sınır pozitifliğinde ilk seçilmesi gereken görüntüleme yöntemi dinamik kontrastlı MRG'dir. Erken post-operatif değişiklikler mamografi ve ultrasonografi duyarlılığını düşürdüğü için, MRG'nin yüksek duyarlılığından faydalanılır. Cerrahi sınır pozitifliğinde MRG erken post-operatif dönemde her zaman yapılabilir, bir kısıtlama yoktur. Preoperatif dönemde yapılan meme MRG'nin re-eksizyon cerrahisini azalttığı bilinmektedir[60].




*Resim 9 a, b: 6 yıl önce sağ meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi öyküsü bulunan olguda, yıllık mamografi izleminde sağ memede operasyon bölgesine yakın alanda, izlemde gelişmiş şekilsiz kitle ve yapısal bozulma (oklar, a) tomosentez kesitlerinde daha net olarak görülüyor (oklar, b). Biyopsi ile invazif duktal kanser tanısı aldı.*

## KAYNAKLAR


(1) *Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Bjorneld L, Bordas P, Tabar L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. Cancer 2011; 117: 714-722.*

(2) *Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. AJR Am J Roentgenol 1986; 146: 661-663.*

(3) *D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS. atlas, breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.*

(4) *Lee SC, Jain PA, Jethwa SC, Tripathy D, Yamashita MW. Radiologist's role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. Radiographics. 2014; 34 (2): 330-42.*

(5) *Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool. Clin Radiol. 2016; 71 (2): 141-150.*

(6) *Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: a meta-analysis of cancer detection and recall. J Natl Cancer Inst. 2018; 110: 942-949.*

(7) *Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, et al. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. Radiology 2019; 291: 23-30.*

(8) *Peppard HR, Nicholson BE, Rochman CM, Merchant JK, Mayo RC 3rd, Harvey JA. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic setting: indications and clinical applications. Radiographics. 2015; 35: 975-990.*

(9) *Lång K, Nergården M, Andersson I, Rosso A, Zackrisson S. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis: an analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. Eur Radiol 2016; 26: 3899-3907.*

(10) *Kim JY, Kang HJ, Shin JK, et al. Biologic profiles of invasive breast cancers detected only with digital breast tomosynthesis. AJR Am J Roentgenol 2017; 209: 1411-1418.*

(11) *Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, Lowry KP, Dang PA, Lehman CD. Breast cancer characteristics associated with 2D digital mammography versus digital breast tomosynthesis for screening-detected and interval cancers. Radiology 2018; 287: 49-57.*

(12) *McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. JAMA Oncol 2016; 2: 737-743.*

(13) *Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. Lancet Oncol 2016; 17: 1105-1113.*

(14) *Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized twodimensional images versus full-field digital mammography for population screening: outcomes from the Verona Screening Program. Radiology 2018; 287: 37-46.*

(15) *Michell MJ, Batohi B. Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. Clin Radiol 2018; 73: 358-371.*

(16) *Lalji UC, Houben IP, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. Eur Radiol. 2016; 26: 4371-4379.*

(17) *Tennant SL, James JJ, Cornford EJ, Chen Y, Burrell HC, Hamilton LJ, et al. Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting. Clin Radiol. 2016; 71: 1148-1155.*

(18) *Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology 2013; 266: 743-751.*

(19) *Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, Gupta E, Andrews-Tang D, Roth A, et al. Newly diagnosed breast cancer: comparison of contrast-enhanced spectral mammography and breast MR imaging in the evaluation of extent of disease. Radiology 2017; 285: 389-400.*

(20) *Kettritz U, Rotter K, Schreer I et al. Stereotactic vacuum assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. Cancer 2004; 100: 245-251.*

(21) *Brem RH, Tabar L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: The SomoInsight Study1 . Radiology 2015; 274: 663-673.*

(22) *Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. Eur J Radiol 2016; 85: 1554-1563.*

(23) *Lin X, Wang J, Han F, et al. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound. Eur J Radiol 2012; 81: 873-878.*

(24) *Wang ZL, Xu JH, Li JL, et al. Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography. Radiol Med 2012; 117: 1287-1293.*

(25) *Rella R, Belli P, MD, Giuliani M, et al. Automated breast ultrasonography (ABUS) in the screening and diagnostic setting: indications and practical use. Acad Radiol 2018; 25: 1457-1470.*

(26) *Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010; 46: 1296-1316.*

(27) *Taskin F, Polat Y, Erdogdu HI, Turkdogan F, Ozturk VS, Ozbas S. Problem-solving breast MRI: useful or a source of new problems? Diagn Interv Radiol 2018; 24: 255-261.*

(28) *Zhang L, Tang M, Min Z, Lu J, Lei X, Zhang X. Accuracy of combined dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: a meta-analysis. Acta Radiol. 2016; 57: 651-660.*

(29) *Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2014; 24: 2835-2847.*

(30) *Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. J Clin Oncol 1999; 17: 110-119.*

(31) *Plana MN, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol 2012; 22: 26-38.*

(32) *Boetes C, Mus RD, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995; 197: 743-747.*

(33) *Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375: 563-571.*

(34) *Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Aberg W, Lofgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. World J Surg 2014; 38: 1685-1693.*

(35) *Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 415-422.*

(36) *Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. Ann Surg 2013; 257: 249-255.*

(37) *Spick C, Baltzer PA. Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis. Radiology 2014; 273: 401-409.*

(38) *Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2017; 165: 273-283.*

(39) *Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375 (9714): 563-571.*

(40) *Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. World J Surg 2014; 38: 1685-1693.*

(41) *Mann RM, Loo CE, Wobbes T, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 415-422.*

(42) *Ryu J, Park HS, Kim S, Kim JY, Park S, Kim SI. Preoperative magnetic resonance imaging and survival outcomes in T1-2 breast cancer patients who receive breast-conserving therapy. J Breast Cancer 2016; 19: 423-428.*

(43) *Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, et al. Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. Radiology 2007; 243: 670-680.*

(44) *Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384 (9938): 164-172.*

(45) *Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 321-333.*

(46) *Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247.*

(47) *Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art. Radiology 2019; 00: 1-18.*

(48) *Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. J Clin Oncol 2011; 29: 660-666.*

(49) *van la Parra RF, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. Breast Cancer Res 2016; 18: 28.*

(50) *Heil J, Schaefgen B, Sinn P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? Eur J Cancer 2016; 69: 142-150.*

(51) *Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, et al. Diagnostik accuracy of large-core needle biopsy for nonpaplable breast disease: a meta-analysis. Br J Cancer 2000; 82: 1017-1021.*

(52) *Dronkers DJ. Stereotaxic core biopsy of breast lesions. Radiology 1992; 183: 631-634.*

(53) *Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, et al (2004). Stereotactic vacuum assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. Cancer; 100: 245-251.*

(54) *Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. Cancer 2006; 106: 982-999.*

(55) *Taşkın F, Soyder A, Tanyeri A, . ztürk VS, Ünsal A. Lesion characteristics, histopathologic results, and follow-up of breast lesions after MRI-guided biopsy. Diagn Interv Radiol 2017; 23: 333-338.*

(56) *Strigel RM, Eby PR, Demartini WB, et al. Frequency, upgrade rates, and characteristics of high risk lesions initially identified with breast MRI. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: 792-798.*

(57) *Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. Histopathology 2016; 68: 138-151.*

(58) *Shaylor SD, Heller SL, Melsaether AN, et al. Short interval follow-up after a benign concordant MR-guided vacuum assisted breast biopsy - is it worthwhile? Eur Radiol 2014; 24: 1176-1185.*

(59) *Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, et al. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights into Imaging 2020; 11: 12 doi: 10. 1186/s13244-019-0803-x.*

(60) *Lam DL, Houssami N, Lee JM. Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. AJR Am J Roentgenol 2017; 208: 676-686.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME RADYOLOJİSİNİN GELECEĞİ

Dr. Erkin Arıbal
*Acıbadem M. A. A. Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

***Özet***

*Meme radyolojisi özellikle mamografide dijital teknolojinin gelişmesi ve ardından meme MRG'nin yaygınlaşması ile ivme kazanmış ve basit iki boyutlu incelemeden multimodaliter multiparametrik 4 boyutlu görüntüleme şeklinde gelişmiştir. Meme radyolojisi gelecekte daha hasta odaklı ve hedefe yönelik bir disiplin olacak, ileri teknoloji ve yapay zekâ desteği ile kişiselleştirilmiş tanı ve tedavinin merkezinde yer alacaktır. Tanıda görüntüleme genomikleri ön plana çıkacak ve teranostikler sayesinde görüntü tabanlı hedefe yönelik tedaviler uygulanabilecektir.*

***Abstract***

*Breast radiology has gained momentum which was influenced by the development of digital technology in mammography and the widespread use of breast MRI. It has evolved from conventional two-dimensional examination to multimodality, multiparametric, 4-dimensional imaging. Breast radiology will be a more patient-oriented and targeted to precision treatment discipline in the future and will be at the center of personalized diagnosis and treatment with advanced technology and artificial intelligence support. Imaging genomics will come to the fore in diagnosis and image-based targeted therapies will be applied by the means of theranostics.*

**Giriş:**

Yirmi birinci yüzyıla geçiş ile mamografide (MG) dijital teknoloji ve memenin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) araştırmaları artmaya ve günlük yaşama girmeye başladı. Her ikisine de dirençler vardı. Dijital mamografinin konvansiyonel mamografiye göre rezolusyonunun düşük olduğu ve yetersiz olacağı geleneksel mamografi camiasında savunulurken, dijital görüntülemenin konvansiyonel mamografiye göre çok büyük önem taşıyan iki güçlü yanı görmezden geliniyordu. Bunlardan birincisi; görüntüler dijital olduğundan postprosesinge imkân tanıyordu, ikincisi ise dijital teknoloji computer aided detection (CAD), tomosentez ve kontrastlı mamografi gibi yeni ek teknolojilerin uygulamasına imkân verecekti. Nitekim bu teknolojiler hızla kullanıma sunuldu ve yirmi birinci yüzyılın ikinci on yılında bu yöntemler yaygın olarak kullanılmaya başlandı. MRG'ye itirazlar ise çok farklı taraflardan yapılmaktaydı. Öncelikle geleneksel meme radyologları klasik mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) mamografi görüntülerinden sonra kesitsel MRG görüntülerine uyum sağlamakta güçlük çekiyor, klinisyenler, özellikle meme cerrahları, ise MRG nin detaylı bulguları karşısında işlerine müdahale edilmiş gibi hissediyorlar ve direniyorlardı. Ancak paralel olarak gelişen tedavi yöntemlerinin de eklenmesi ve ilerleyen teknolojinin çok hızlı olarak günlük hayata girmesi ile bu dirençler yeterli destek bulamadı. Bugün, meme radyolojisinde, yirminci yüzyılın sonları ile kıyaslandığında, çok farklı teknikler ve algoritmalar günlük tanılarımızın vazgeçilmez unsurları oldular.

**Bugünden Yarına:**

*"Geçmişi bildir, bugünü teşhis et, gelecekten haber ver" - Hippocrates -*

**Dijital Mamografi:**

Dijital mamografi memenin 2 boyutlu (2B) görüntülemesinden 3 boyutlu (3B) görüntülemeye geçişi sağlamıştır. Tomosentez tekniğinin bulunması ile rekonstrüktif 3B görüntüleme mümkün olmuştur ve mamografinin, özellikle yoğunluğu artmış memelerde, duyarlılığının artması sağlanmıştır[1]. Tomosentezi biyopsi için de uygulamak mümkün olmuştur ve bugün mamografi ile saptanamayan veya belirsiz izlenen yapısal distorsiyonlar gibi lezyonlar 3B biyopsi tekniği ile kolayca örneklenebilmektedir. Bir diğer yeni geliştirilen teknik ise kontrastlı mamografidir. İntravenöz olarak iyotlu kontrast madde enjeksiyonunu takiben alınan kontrastlı rekombine mamografi görüntüleri sayesinde tümör neovaskülaritesinin saptanmasında kontrastlı meme MRG'ye yakın duyarlılıkta ve özgüllükte sonuçlar elde edilebilmiştir[2-5]. Kontrastlı mamografi birçok endikasyonda MRG'ye alternatif olarak kullanılabilecek bir yöntem olarak gösterilmektedir[2-7]. Ancak potansiyel olarak gelecekte en sık kullanılabileceği alan yüksek riskli kadınların taranmasıdır. Kontrastlı mamografi, yüksek riskli kadınlarda meme kanseri açısından taramada MRG ile benzer tanısal doğruluk gösterdiğinden MRG'ye göre çok daha ucuz bir alternatif oluşturmakta ve uygulaması daha basit olup daha kısa sürmektedir[6, 7]. Bu nedenle yüksek hacimde kadın taramasının hızlı ve etkin yapılabilmesi kontrastlı mamografi ile daha mümkün gözükmektedir.

*Kontrastlı Mamografi Eşliğinde Biyopsi:*

Sadece MRG ile yakalanan kontrast tutan lezyonların biyopsisi önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ülkemizde MRG eşliğinde biyopsi çok az merkezde yapılabilmektedir ve kamuda geri ödemesi bulunmamaktadır. MRG eşliğinde biyopsi pahalı ve zaman alan bir yöntem olup uygulaması ülkemiz de dahil olmak üzere birçok yerde çok nadirdir. Ancak MRG'nin meme radyolojisinde çok sık kullanılmaya başlaması nedeni ile sadece MRG ile saptanmış lezyonu bulunan hastaların tanıya ulaşması güçleşmektedir. MRG eşliğinde biyopsiye en iyi alternatif ise çok yakın bir gelecekte kullanımı mümkün olacak kontrastlı mamografi eşliğinde stereotaksik biyopsi olabilir. Kontrastlı mamografi sayesinde sadece MRG ile saptanmış olan kontrast tutan lezyon izlenebilir ve aynı teknikle stereotaksik görüntüler alınarak kontrast tutan lezyonun yeri saptanır. Stereotaksi sayesinde lezyon koordinatları belirlenerek bu noktaya biyopsi yapmak mümkün olabilmektedir.

**Ultrasonografi:**

Ultrasonografi; lezyon değerlendirme, taramaya ek yöntem ve biyopsi için kılavuz yöntem olarak çok yaygın kullanımı olan, kolay ulaşılabilen ve ekonomik bir tekniktir. Meme radyolojisinin vazgeçilemez bir parçası olarak etkin kullanılmaktadır. Elastografi gibi yeni parametrelerin de eklenmesi ile US'nin etkinliği artmaktadır[8]. Ancak uygulayıcıya bağımlı olması ve gerçek zamanlı bir görüntüleme olması nedeni ile arşivlenememesi ve geriye dönük inceleme yapılamaması US'nin en önemli sınırlılıklarıdır. Bu nedenle kullanıcı bağımsız ve ham datası saklanabilen ve tekrar işlenebilen bir ultrason yönteminin arayışı sürmektedir. Bu konuda güncel olarak en iyi çözüm otomatik meme ultrason sistemi (ABUS) ile bulunmuştur.

*Otomatik Meme Ultrasonu (ABUS):*

ABUS, geniş çaplı ilk meme kanseri otomatik meme ultrason tarama çalışmasının başarılı sonuçları yayınlandıktan sonra daha çok ilgi gördü ve kullanımı arttı[9]. Bu çalışma yoğun meme dokusu olan kadınlarda mamografiye ek olarak yapılan ABUS'un meme kanserini saptamada en az US kadar etkin olabileceğini gösterdi. ABUS hızlı uygulanabilen ve yorumlanan bir teknik olarak hem tarama hem de tanı amaçlı kullanılabilmektedir[10, 11]. ABUS ham datası saklanabildiğinden ve çekim sonrası işleme olanak verebildiğinden, ileride kullanımı daha yaygınlaşacak ve temel meme US incelemesi olabilecek potansiyele sahiptir. Kliniğimizde ABUS büyük oranda ilk yöntem olarak kullanılmakta US ise ikinci bakı değerlendirme şeklinde uygulanmaktadır.

*Ultrason Tomografi:*

Ultrasonun pron pozisyonda yatarak tomografi şeklinde çekilmesi üzerine araştırmalar devam etmektedir[12]. US tomografi ses hızı gibi farklı parametrelerin de değerlendirilmesini mümkün kılacak ve hızlı bir şekilde meme taraması yapılabilecektir[12]. Ancak göğüs duvarına yakın kesimler ve pron pozisyon nedeni ile memenin tüm hacminin görüntü içine oturtulamaması gibi sorunların aşılması gerekmektedir. Ses hızının ayrı bir parametre olarak kullanılması ise lezyon ayrımlaştırmada yardımcı olabilir.

*Füzyon US Görüntüleme:*

MRG ile saptanan ancak başka yöntemler ile gösterilemeyen meme lezyonlarının tanısının konması sorun yaratabilmektedir. Bu tip lezyonlarda tek tanı yöntemi MR eşliğinde biyopsi olup yukarıda da anlatıldığı gibi yakın gelecekteki en kuvvetli alternatif kontrastlı mamografi ile stereotaksik biyopsi olarak görünmektedir. MRG incelemenin pron pozisyonda olması ve US'nin ise tam tersi olan supin pozisyonda olması, bu hastaları

değerlendirilirken pozisyon farkı nedeni ile lezyonlarının yerlerinin bulunmasında sorun oluşturmaktadır[13-15]. Ancak özel olarak supin çekilmiş MRG ve US görüntülerinin füzyonlanması ile MR görüntüler referans alınarak US inceleme yapılabilmektedir[14-16]. Bu şekilde füzyon US incelemesi eşliğinde biyopsi de MR rehberliğinde biyopsiye iyi bir alternatif oluşturmaktadır[17]. Füzyon biyopsi tekniğinin gelişmesi ve kontrastsız MRG teknikleri ile kombine edilmesi ile gelecekte bu sorun aşılabilecektir.

*Giyilebilir Teknoloji:*

Giyilebilir Teknolojiler ile ultrason değerlendirme özel geliştirilmiş sütyenler ile sadece sütyen giyilerek yapılabilecek. Bu sayede kadınlar hastaneye gitmeden evde kolaylıkla ultrason kontrollerini yaptırabilecekler.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

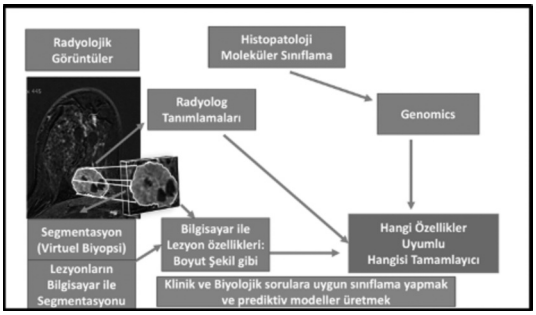
Memenin dinamik kontrastlı incelmesi ve ek olarak difüzyon görüntüleme, spektroskopi gibi farklı parametreler uygulama imkânı MRG'yi meme radyolojisinin en duyarlı tekniklerinden biri haline getirmiştir[18-22]. Özellikle multiparametrik görüntüleme gelecekte büyük önem taşımaktadır[20]. Multiparametrik MRG ile dokuların farklı özellikleri değerlendirilebilmektedir. Bunlar, dinamik inceleme ile neovaskülarizasyon, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile dokudaki suyun difüzyonu, spektroskopik inceleme ile ise moleküler markerlar (en sık kullanılan kolin olmak üzere) değerlendirilebilmektedir[20]. Bu ve benzeri parametreler özellikle tümör yanıtının belirlenmesinde ileride önemli bir yer tutacaktır.

*Kontrastsız MRG ile Tarama:*

Meme kanseri taramasında yoğun meme dokusu olan kadınlarda riskten bağımsız olarak MRG'nin mamografiye kıyasla 1000 taramada 15 ek kanser yakalayabildiği gösterildi[23]. Ancak meme MRG kontrast enjeksiyonunu gerektirdiği için invaziv bir yöntem olarak kalmaktadır ve meme dokusu yoğun olan bütün ortalama riskli kadınlara uygulanması güçtür. Bu nedenle kontrastsız olarak MRG taraması yapılabilecek yöntemler aranmaktadır. Difüzyon görüntüleme ile beraber alınan T2 ağırlıklı veya STIR görüntüler birlikte değerlendirildiğinde kontrastlı MR tarama kadar yüksek duyarlıklı sonuç verebilmektedir[24]. Meme MR taramasının gelecekte kısa ve kontrastsız yapılabilmesi mümkün olacaktır. Bu kontrastsız incelemeler kontrast madde verilmesi açısından kontrendikasyonu olan kadınlarda da kullanılabilecektir.

*Görüntüleme Genomikleri (Radiogenomics):*

Meme kanserinin farklı genetik alt gruplarının bulunması ile beraber görüntülemenin de bu genetik özellikler ile eşleştirilmesi önem kazandı. Hastalığın görüntüleme fenotipleri ile genotipinin yani genetik ekspresyonunun ilişkilendirilmesi son on yılda üzerinde en fazla çalışılan konulardan biri olarak önümüze çıktı[25]. Bu şekilde radyolog tanımlamaları ve lezyonun özellikle yapay zekâ destekli segmentasyonu ile lezyon özelliklerinin bilgisayar ile tanımlaması ve genotiplerle bu özelliklerin eşleştirilmesi sonucunda klinik ve biyolojik sorulara uygun sınıflama yapmak ve prediktif modeller üretmek mümkün olabilecektir *(Resim 1)*[26].




*Resim 1: Bilgisayar yardımı ile lezyon segmente edildikten sonra (virtuel biyopsi) bilgisayar ile lezyon özellikleri, radyolog tanımlamaları ve genomik özellikler karşılaştırılarak klinik ve biyolojik sorulara uygun sınıflama yapmak ve prediktif modeller üretmek mümkün olabilecektir.*

*Tümör Yanıtı:*

Kemoterapiye yanıt, tedavi seyrinin düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bazı durumlarda tümörün yanıtsız olduğunun tedavi başlangıcında gösterilebilmesi alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından önem kazanmaktadır. Erken yanıtın belirlenmesi açısından kontrastlı MR, difüzyon MR ve spektral MR kullanıldıysa da henüz bu konu araştırmaya açık olup gelecekte multiparametrik MR ile daha kesin sonuçlar alınabilmesi olasıdır[26-28]. Tümör özelliklerinin belirlenmesi için birçok farklı MR parametreleri geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Bu sayede tümörün proliferasyonu, anjiogenezisi, apoptozisi, metabolizması, ve hipoksisi gösterilebilir[29]. Bu yöntemler:

- Dinamik kontrast MR: Kontrastın kitleye giriş ve çıkışını gösterir. Neovaskülarizasyon hakkında bilgi verir.
- Perfüzyon MR: Tümörün perfüzyonunu gösteren bir yöntemdir. Kontrastın tümöre girişini ve yayılımını değerlendirir. Kantitatif olarak değerlendirmeye imkân verir.
- Diffüzyon MRG: Hücre çoğalması sonucunda interselüler mesafedeki sıvıda diffüzyonun kısıtlanmasının takip edilebildiği bir yöntemdir.
- MR Spektroskopi: Özellikle hücredeki kolin değerlerinin ölçülebildiği bir yöntem olup tümör proliferasyonu hakkında bilgi verir.

- Hiperplorize MR Spektral Görüntüleme: Hiperplorize edilmiş moleküllerin MRG spektroskopi altında takibi ile moleküler görüntüleme sağlanabilmektedir.
- Sodyum Görüntüleme: Normal MRG'de H atomları görüntülenir. Oysa Na da önemli bir element olup, Na temel alınarak yapılan görüntülemelerde farklı parametrik MRG sonuçlarına ulaşılabilmektedir.

**Teranostikler:**

İngilizce "therapy" ve "diagnostic" kelimelerinden üretilen "theranostic" tedavide yeni bir yaklaşım olup tanısal yöntemler ile tedavinin hedefe yönelik hassas sağaltımlar için beraber kullanılması olarak tanımlanabilir. Kanser tedavisinde kişiye özel ve hassas tedavinin etkin kullanılması teranostikle mümkün olabilecektir. Teranostik için diagnostik temelinde US, floresans ve MRG kullanılmakta, tedavide ise ilaç salınımı, hipertermi, x-ışınları ve serbest radikallerden yararlanılmaktadır. Burada amaç dokular için çok zararlı olabilecek tedavi yöntemlerinin tanısal modaliteler eşliğinde direk olarak tümör hücresine ulaştırılmasını monitörize etmek ve orada adrese teslim salınımını sağlamaktır. Buradaki temel işlem, verilecek olan öldürücü dozun görüntüleme için kullanılan kontrast madde taşıyıcılarına yüklenerek ajanın görüntüleme ile takibi yapılabilmesi ve terapotik ajanla yüklenmiş kontrast madde tümör dokusuna eriştiğinde de tümör içinde salınmasının görüntüleme yöntemi yardımı ile kontrol edilerek sağlanmasıdır. Örneğin, US kontrastı olan mikrokabarcıklara kemoterapötik ajan yüklendikten sonra hastaya enjekte edilir ve tümöre gelen kontrast madde US ile gözlenir[30]. Kontrast madde tümör içine ulaştığında bu taşıyıcı mikro kabarcıklar US cihazı ile görüntülenir. US dalgalarının yardımı ile bu mikrokabarcıklar deforme olurlar ve US ile indüklenmiş ilaç salınımı gerçekleşerek mikro kabarcıkların içerdikleri kemoterapötik ajanın tümöre salınması sağlanır[30-31]. Terapotik ajan taşıyıcılar olarak görüntüleme modalitesine uygun partiküller veya nanopartiküller kullanılmaktadır. En sık kullanılan partiküllerden biri de MRG için superparamagnetik demir oksit nanopartikülleridir[32]. MRG için önemli taşıyıcılar ise karbon nanotüpler olup bu nanotüplere ilaç, kontrast madde, antikorlar, hücre membranı penetranları, demir oksit nanopartikülleri, gibi hedefe yönelik moleküller yüklenebilmektedir. Terasnotikler hedefe yönelik hassas tedavide gelecekte önemli rol üstelenecekler.

**Yapay Zekâ:**

Mamografi değerlendiren yapay zekâ ile 101 radyoloğun performansını karşılaştıran çalışma ile yapay zekanın ortalama radyologdan daha iyi performans sergilediği gösterildi[33]. Bu çalışmaya göre yapay zekanın performansının ROC analizinde AUC değeri 0. 840 (95% confidence interval [CI] = 0. 820 ile 0. 860) iken, ortalama radyoloğun AUC değeri 0. 814 (95% CI = 0. 787 to 0. 841) (95% CI = -0. 003 ile 0. 055) bulundu[33]. Çalışmada yapay zekâ AUC değeri radyologların %61, 4'ünden daha yüksekti[33]. Böylece en önemli soru sorulmaya başlandı: Yapay zekâ radyologların yerini alacak mı?

*Yapay Zekâ Radyologların Yerini Alır mı?*

Bilgisayar bilimi, problemleri öğrenme ve çözme yeteneği gibi, geleneksel olarak insan zekâsı ile ilişkili görevleri yerine getirmek için bilgisayar algoritmaları geliştirmeye adanmıştır[34]. Bu nedenle radyoloji yapay zekâ için uygun bir bilimdir. Zira görüntünün temelini oluşturan piksel bilgileri ile değerlendirme algoritmaları oluşturulabilir. Gelecekte radyoloji departmanları yapay zekâ temelli olarak çalışacaklar. Şu bir gerçek ki yapay zekâ insanın hatalı olarak yapabileceği birçok değerlendirmeyi hatasız olarak veya ortalama bir radyologdan daha az hata ile yapabilecektir. Tarama incelemeleri olan tarama mamografileri, tarama amaçlı meme US, tarama toraks BT gibi yüksek hacimli günlük incelemeler veya çok kesitli görüntülerdeki tarama değerlendirmeleri ilk olarak yapay zekadan geçecek ve radyoloğun önüne değerlendirilmiş olarak son analiz ve karar aşamasında gelecektir[35-38]. Radyoloğun iş gücü azalacak, bu sayede bilgisini ve iş gücünü hasta odaklı olarak daha verimli bir şekilde kullanabilecektir[39]. Bulunan bulguların radyolojik algoritmaları için de yapay zekâ radyoloğa yardım edecektir, değerlendirilecek incelemeleri önem sırasına göre dizecek, önceki incelemeler ile karşılaştırmalı rapor hazırlamış olacaktır[39-42]. Ancak bulunan bulgu ile nasıl ilerleneceği ve hastanın klinik tablosuyla beraber hassas değerlendirme ise radyologlar tarafından yapılacaktır. Bu durumda radyoloji kliniklerindeki çoğunluğu oluşturan genel tetkikler ile ilgilenen ortalama radyologların yerini belli alanlarda özelleşmiş ve hastaya klinik olarak bireysel yaklaşan radyologlar alacaklardır[39]. Radyoloji değerlendirme odaları multidisipliner yaklaşımın yapıldığı ve hasta odaklı tanı ve tedavi kararlarının alındığı "hub"lar olacaktır. Yapay zekâ, multidisipliner değerlendirilecek olgunun tüm tetkik ve dosya bilgilerini toplayacak, diğer hastanelerin yapay zekâları ile komünikasyonda olarak oradaki tetkiklere de erişim sağlayabilecektir. Böylece multidisipliner timin önüne hasta ile ilgili tüm bilgiler gelecek ve tümör takipleri için eski yeni karşılaştırmaları yapılmış olacak hasta dokümanları eksiksiz olarak tartışılabilecektir. Radyoloji, klinik temelli ve hasta odaklı olarak değer kazanacaktır.

*Türkiye'de Yapay Zekâ:*

Türkiye açısından bakıldığında ise yapay zekâ radyolojik tetkik kalitesini arttıracaktır. Şu bir gerçek ki, hizmet alımları ile radyoloji hizmeti arttırılmış ancak radyoloji kalitesi çok düşürülmüştür. Zira ülkemizde şu anda en kısa zamanda en çok tetkiki yapma politikası yürütülmektedir. Hizmet alımları bir MR tetkikini çok düşük fiyatlar vererek ihaleleri kazanıyorlar ve kar edebilmek için birim zamandaki tetkik sayısını arttırmaya çalışıyorlar. Bu nedenle tetkik sekanslar çok kısa tutuluyor ve kantite için kaliteden ödün veriliyor[43]. Ülkemizdeki en büyük tehdit tek bir radyoloğun diplomasının satın alınarak bir radyoloji departmanındaki tüm yapılan tetkiklerin yapay zekâ ile değerlendirilmesi ve raporlanmasını sağlamak olacaktır. Ancak birim zamanda çok tetkik politikası ile görüntü kalitesinden de feragat edilmeye devam edilecektir. Kuşkusuz yapay zekâ bu şekilde standart dışı çekilmiş tetkikleri değerlendirmeyecektir. Kaldı ki yapay zekanın işaretlediği lezyonlar ile ne yapılacağına karar verilebilmesi için alanlara özelleşmiş radyologlara ihtiyaç artacaktır. Bunun yanında yapay zekâ kararı ile gelişen malpraktis sorunlarından da kimin sorumlu olacağı belli değildir. Yapay zekâ ile tanı ve tedavi destekleri günlük hayatımıza girmeden bunun yasal ve yönetsel alt yapılarının hazırlanması da büyük önem taşımaktadır.

**Sonuç:**

Meme radyolojisi gelecekte yapay zekanın da desteğiyle daha yoğun hasta odaklı yaklaşım ile tanı yanında tedaviyi de içine alan bir disiplin olarak gelişecektir. Görüntüleme genomiklerinin yapay zekâ ile belirlenmesi ile prediktif modeller geliştirilebilecek ve teranostikler ile görüntüleme tabanlı, hedefe yönelik tedaviler yapılabilecektir.

## KAYNAKLAR


(1) *Mandoul C, Verheyden C, Millet I, Orliac C, Pages E, Thomassin I, Taourel P. Breast tomosynthesis: What do we know and where do we stand? Diagn Interv Imaging. 2019 Oct;100 (10): 537-551. doi: 10. 1016/j. diii. 2019. 07. 012. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31427217.*

(2) *Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, Gupta E, Andrews-Tang D, Roth A, Sayre J, Rahbar G. Newly Diagnosed Breast Cancer: Comparison of Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging in the Evaluation of Extent of Disease. Radiology. 2017 Nov;285 (2): 389-400. doi: 10. 1148/radiol. 2017161592. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28654337.*

(3) *Ali-Mucheru M, Patel B, Pockaj B, et al. Contraste nhanced digital mammography in the surgical management of breast cancer. Ann Surg Oncol 2016; 23 (suppl 5): 649-655.*

(4) *Fallenberg EM, Dromain C, Diekman F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. Eur Radiol 2014; 24: 256-264.*

(5) *Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology 2013;266: 743-751.*

(6) *Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. Eur J Radiol 2017;97: 37-43.*

(7) *Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. AJR Am J Roentgenol 2018;211 (5): W267-W274.*

(8) *Atabey AO, Arıbal E, Ergelen R, Kaya H. Value of Strain Elastography Ultrasound in Differentiation of Breast Masses and Histopathologic Correlation. J Breast Health. 2014 Oct 1;10 (4): 234-238. doi: 10. 5152/tjbh. 2014. 2331. PMID: 28331677; PMCID: PMC5351521.*

(9) *Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, Lander MR, Lapidus RL, Peterson MK, Rapelyea JA, Roux S, Schilling KJ, Shah BA, Torrente J, Wynn RT, Miller DP. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. Radiology. 2015 Mar;274 (3): 663-73. doi: 10. 1148/radiol. 14132832. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25329763.*

(10) *Arslan A, Ertaş G, Arıbal E. 3D Automated Breast Ultrasound System: Comparison of Interpretation Time of Senior Versus Junior Radiologist. Eur J Breast Health 2019; 10. 5152/ejbh. 2019. 4468.*

(11) *Vourtsis A, Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1, 886 women. Eur Radiol. 2018 Feb;28 (2): 592-601. doi: 10. 1007/s00330-017-5011-9. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28828640.*

(12) *Sak M, Duric N, Littrup P, Sherman ME, Gierach GL. Using ultrasound tomography to identify the distributions of density throughout the breast. Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2016;9790: 979019. doi: 10. 1117/12. 2217611.*

(13) *Cherkezyan L, Aribal E, Bugdayci O, Caluser C, Lei Y, Anwar Z. Predicting location of breast lesions in supine position from prone MRI data using machine learning. European Congress of Radiology 2019. DOI: 10. 26044/ecr2019/C-1813.*

(14) *Aribal E. MRI-detected breast lesions: clinical implications and evaluation based on MRI/ultrasonography fusion technology. Jpn J Radiol. 2020 Jan;38 (1): 94-95. doi: 10. 1007/s11604-019-00888-2. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31620996.*

(15) *Arıbal E, Buğdaycı O. Supplementary abbreviated supine breast MRI following a standard prone breast MRI with single contrast administration: is it effective in detecting the initial contrast-enhancing lesions?. Diagn Interv Radiol. 2019;25 (4): 265-269. doi: 10. 5152/dir. 2019. 18167.*

(16) *Kucukkaya F, Aribal E, Tureli D, Altas H, Kaya H. Use of a Volume Navigation Technique for Combining Real-Time Ultrasound and Contrast-Enhanced MRI: Accuracy and Feasibility of a Novel Technique for Locating Breast Lesions. AJR Am J Roentgenol. 2016 Jan;206 (1): 217-25. doi: 10. 2214/AJR. 14. 14101. PMID: 26700355.*

(17) *17. Aribal E, Tureli D, Kucukkaya F, Kaya H. Volume Navigation Technique for Ultrasound-Guided Biopsy of Breast Lesions Detected Only at MRI. AJR Am J Roentgenol. 2017 Jun;208 (6): 1400-1409. doi: 10. 2214/AJR. 16. 16808. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28267361.*

(18) *Onaygil C, Kaya H, Ugurlu MU, Aribal E. Diagnostic performance of diffusion tensor imaging parameters in breast cancer and correlation with the prognostic factors. J Magn Reson Imaging. 2017 Mar;45 (3): 660-672. doi: 10. 1002/jmri. 25481. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27661775.*

(19) *Ramazan A, Demircioglu O, Ugurlu U, Kaya H, Aribal E. Efficacy of single voxel 1H MR spectroscopic imaging at 3T for the differentiation of benign and malign breast lesions. Clin Imaging. 2016 Sep-Oct;40 (5): 831-6. doi: 10. 1016/j. clinimag. 2016. 03. 007. Epub 2016 Mar 12. PMID: 27179154.*

(20) *Aribal E, Asadov R, Ramazan A, Ugurlu MÜ, Kaya H. Multiparametric breast MRI with 3T: Effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and 1H single voxel spectroscopy in differentiation of Breast tumors. Eur J Radiol. 2016 May;85 (5): 979-86. doi: 10. 1016/j. ejrad. 2016. 02. 022. Epub 2016 Feb 26. PMID: 27130059.*

(21) *Ertaş G, Onaygil C, Buğdaycı O, Arıbal E. Dual-Phase ADC Modelling of Breast Masses in Diffusion-Weighted Imaging: Comparison with Histopathologic Findings. Eur J Breast Health. 2018 Apr 1;14 (2): 85-92. doi: 10. 5152/ejbh. 2018. 3829. PMID: 29774316; PMCID: PMC5939984.*

(22) *Ertas G, Onaygil C, Akin Y, Kaya H, Aribal E. Quantitative differentiation of breast lesions at 3T diffusion-weighted imaging (DWI) using the ratio of distributed diffusion coefficient (DDC). J Magn Reson Imaging. 2016 Dec;44 (6): 1633-1641. doi: 10. 1002/jmri. 25327. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27284961.*

(23) *Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. Radiology. 2017 May;283 (2): 361-370. doi: 10. 1148/radiol. 2016161444. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28221097.*

(24) *Bu Y, Xia J, Joseph B, Zhao X, Xu M, Yu Y, Qi S, Shah KA, Wang S, Hu J. Non-contrast MRI for breast screening: preliminary study on detectability of benign and malignant lesions in women with dense breasts. Breast Cancer Res Treat. 2019 Oct;177 (3): 629-639. doi: 10. 1007/s10549-019-05342-5. Epub 2019 Jul 19. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2019 Aug 20;: PMID: 31325074.*

(25) *Valdora F, Houssami N, Rossi F, Calabrese M, Tagliafico AS. Rapid review: radiomics and breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jun;169 (2): 217-229. doi: 10. 1007/s10549-018-4675-4. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29396665.*

(26) *Tahmassebi A, Wengert GJ, Helbich TH, et al. Impact of Machine Learning With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes in Breast*

*Cancer Patients. Invest Radiol. 2019;54 (2): 110-117. doi: 10. 1097/RLI. 0000000000000518.*

*(27) O'Flynn EA, Collins D, D'Arcy J, et al. Multi-parametric MRI in the early prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer: Value of non-modelled parameters. Eur J Radiol. 2016;85 (4): 837-42.*

*(28) Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. Breast Cancer Res. 2017;19 (1): 57. [PubMed: 28521821].*

*(29) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144 (5): 646-74. doi: 10. 1016/j. cell. 2011. 02. 013. PMID: 21376230.*

*(30) Yang F, Li Y, Chen Z, Zhang Y, Wu J, Gu N. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded encapsulated microbubbles as dual contrast agents of magnetic resonance and ultrasound imaging. Biomaterials. 2009 Aug;30 (23-24): 3882-90. doi: 10. 1016/j. biomaterials. 2009. 03. 051. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19395082.*

*(31) Rapoport NY, Kennedy AM, Shea JE, Scaife CL, Nam KH. Controlled and targeted tumor chemotherapy by ultrasound-activated nanoemulsions /microbubbles. J Control Release. 2009 Sep 15;138 (3): 268-76. doi: 10. 1016/j. jconrel. 2009. 05. 026. Epub 2009 May 25. PMID: 19477208; PMCID: PMC2746980.*

*(32) Bumb A, Brechbiel MW, Choyke PL, Fugger L, Eggeman A, Prabhakaran D, Hutchinson J, Dobson PJ. Synthesis and characterization of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles thinly coated with silica. Nanotechnology. 2008 Aug 20;19 (33): 335601. doi: 10. 1088/ 0957-4484/19/33/335601. PMID: 19701448; PM CID: PMC2600798.*

*(33) Mody VV, Nounou MI, Bikram M. Novel nanomedicine-based MRI contrast agents for gynecological malignancies. Adv Drug Deliv Rev. 2009 Aug 10;61 (10): 795-807. doi: 10. 1016/j. addr. 2009. 04. 020. Epub 2009 May 8. PMID: 194278 86.*

*(34) Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, Helbich TH, Chevalier M, Tan T, Mertelmeier T, Wallis MG, Andersson I, Zackrisson S, Mann RM, Sechopoulos I. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists. J Natl Cancer Inst. 2019 Sep 1;111 (9): 916-922. doi: 10. 1093/jnci /djy222. PMID: 30834436; PMCID: PMC67487 73.*

*(35) Tang A, Tam R, Cadrin-Chenevert A, et al. Canadian Association of Radiologists white paper on artificial intelligence in radiology. Can Assoc Radiol J 2018; 69: 120-135.*

*(36) Hupse R, Samulski M, Lobbes MB, et al. Computer-aided detection of masses at mammography: interactive decision support versus prompts. Radi- ology 2013; 266: 123-129.*

*(37) Qiu Y, Yan S, Gundreddy RR, et al. A new ap- proach to develop computer-aided diagnosis scheme of breast mass classification using deep learning technology. J XRay Sci Technol 2017; 25: 751-763.*

*(38) Tan T, Platel B, Twellmann T, et al. Evaluation of the effect of computer-aided classification of benign and malignant lesions on reader performance in automated three-dimensional breast ultrasound. Acad Radiol 2013; 20: 1381-1388.*

*(39) van Zelst JCM, Tan T, Platel B, et al. Improved cancer detection in automated breast ultrasound by radiologists using computer aided detection. Eur J Radiol 2017; 89: 54-59.*

*(40) McGinty GB, Allen B Jr. The ACR Data Science Institute and AI Advisory Group: harnessing the power of artificial intelligence to improve patient care. J Am Coll Radiol 2018; 15: 577-579.*

*(41) Allen B, Dreyer K. The artificial intelli- gence ecosystem for the radiological sciences: ideas to clinical practice. J Am Coll Radiol 2018 May 5 [Epub ahead of print].*

*(42) Gibson E, Li W, Sudre C, et al. NiftyNet: a deep-learning platform for medical imaging. Comput Methods Programs Biomed 2018; 158: 113-122.*

*(43) Ozsoy A, Aribal E, Araz L, Bora Erdogdu M, Sari A, et al. Mammography Quality in Turkey: Auditors' Report on a Nationwide Survey, Iran J Radiol. 2017; 14 (1): e13470. doi: 10. 5812/iranjradiol. 32936.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI

Dr. Erkan Vardareli, Dr. Levent Güner, Dr. Kemal Ünal
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

***Özet***

*Bilgisayarlı tomografi ile entegre edilmiş positron emisyon tomografi, meme kanseri hastalarının ilk evrelemesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüksük saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede F-18 FDG ve diğer yeni geliştirilen radyofarmasötiklerin meme kanserli hastalarda evreleme, aksiller ve aksilla dışı nodal metastazlar ile uzak metastazların önemi değerlendirilmiştir.*

***Abstract***

*Positron emission tomography with computed tomography (PET- CT) affects the management of breast cancer patients in initial staging, assessment of therapy, and evaluation of recurrence. This article reviews the importance of F-18 FDG and the novel radiopharmaceuticals other than FDG for the staging of the primary breast cancer, axillary and extraaxillary nodal metastases, and distant metastases.*

Meme kanseri kadınlar arasında tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Son yıllarda insidans giderek artmakta olup, aynı zamanda tanı ve tedavi yöntemleri de hızla gelişmektedir. Her sekiz kadından birine yaşamı boyunca invaziv meme kanseri tanısı konmaktadır. Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de erken tanı ve zamanında uygun tedavi uygulanması sağkalımda önemli farklılık yaratmaktadır.

Günümüz klinik uygulamalarında doğru patolojik tanı, klinik evreleme ve moleküler alt tiplerin belirlenmesi önemli yer tutmakta olup uygulanacak tedaviler bu temellere dayanmaktadır[1]. Mamografi, ultrasonografi ve meme manyetik rezonans (MR) incelemesi lokal hastalığın yayılımı ve evrelemesinde primer yöntemlerdir. Uzak metastazların araştırılmasında ise toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafisi ve tüm vücut MR uygulanagelmekte ise de radyolojik yöntemler ve serum protein antijen marker'ları meme kanseri tanı ve evrelemesinde tüm beklentileri karşılamamaktadır[2]. Metastatik hastalığı saptamada elimizde "gold standart" bir yöntem olmamakla beraber, meme kanserinin metabolik karakterizasyonunun in vivo olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan fluor 18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) positron emisyon tomografi (PET) uygulamasının 2000'li yılların başında devreye girmesi ile meme kanserinin evrelemesi, uzak metastazların saptanması, prognostik öngörü ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi yeni bir boyut kazanmıştır[3]. Lokal ileri hastalıkta PET bulgularının diğer radyolojik yöntemler ile kombine edilmesi ise ekstra-aksiller nodal tutulum ve okült metastazların saptanması, klinik yararlılığı daha da arttırmıştır.

Bu derlemede, meme kanserinde kullanılan klasik nükleer tıp yöntemleri yerine moleküler görüntülemede gelinen noktalar ve bunların kliniğe yansımasının incelenmesi amaçlanmıştır.

## FLUORODEOKSİGLUKOZ PET- BT VE TÜMÖR BİYOLOJİSİ

Kanser hücreleri ile glukozun ilişkisi, hücre içine transportu, fosforilasyonu arttıran yada azaltan nedenler ilk kez Warburg tarafından ortaya konmuştur[4]. Diyet

ile alınan glukoz, glukoz transport proteinleri (GLUT) yardımı ile hücre içerisine diffüze olur. Glikolizis glukozun tüm organlardaki metabolizmasıdır. Sonrasında pathway pentoz fosfat, glikojen sentezi ve bazı heteroglikanlar ile devam edebilir. Glikogenolizis ve glukoneogenesis kan glukoz düzeyini belirli seviyede tutan mekanizmalardır. FDG'nin glukozdan temel farkı, ilk fosforilizasyon sonrası glikolizisin diğer evrelerine devam etmeyişidir.

Glukozun hücre içine girişte iki tip protein katkıda bulunmaktadır. Sodyum bağımlı (SGLT) veya sodyum bağımsız (GLUT) glukoz transporter'lar. SGLT ler yalnız barsak ve böbrek tubullerinde bulunurken, GLUT tüm hücre tiplerinde bulunurlar. Kanser hücrelerine artmış GLUT ekspresyonuna bağlı olarak glukozun hücre içine girişi artar, ilk basamakta fosforile edildikten sonra glikolizisin diğer basamaklarına geçemez ve hücre dışına serbestçe çıkamaz. Böylelikle radyoaktif işaretli glukoz, kanser hücresi içinde utilizasyonun ve glikolitik yolak hızının göstergesi olur.

FDG tutulum yoğunluğu ve dağılım paterni, tümörün tipi, agresivitesi, moleküler subtipi gibi biyolojik karakteristikleri ile doğrudan ilişkilidir. İnvaziv duktal karsinomlar (IDC) noninvaziv ductal karsinomlardan, triple negatif meme kanserleri ise diğer alt tiplerden daha yüksek FDG tutulumu göstermektedir. Tümör büyüklüğü ve patolojik grade, FDG PET ile lezyonu saptamada önem arzetmektedir. Bu nedenle FDG PET uygulamasının erken evre meme kanserinde ve tarama amaçlı kullanılması uygun değildir. Evre III ve IV meme kanseri hastalarında FDG PET uygulaması ise üçte bir hastanın tedavi planında önemli değişikliğe neden olmaktadır[5].

## PET GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### Meme Spesifik PET Görüntüleme:

Tüm vücut PET görüntüleme özellikle küçük boyutlu lezyonların saptanmasında optimal görüntü kalitesini sağlayamamaktadır. Meme spesifik görüntüleme yöntemleri arasında meme PET ve positron emisyon mamografi (PEM) bulunmaktadır. PEM yöntemi iki dedektör arasında memeye hafifçe kompresyon yapma prensibi ile görüntüleme yapmakta olup, 2.4 mm. rezolüsyon bildiren araştırmacılar mevcuttur[6]. PEM'in göğüs duvarı yada aksilladaki lezyonları göstermede bazı kısıtlamaları ve kompresyonun yarattığı olumsuzluğa karşın meme spesifik PET- BT (MAMMI PET), meme MR ve konvansiyonel PET- BT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada % 97 lezyon MAMMI PET ile saptanmıştır[7].

### PET- BT:

Günümüzde PET, BT sistemleri ile kombine haldedir. Society of Nuclear Medicine (SNM) meme kanseri hastalarındaki uygulamalarda düşük doz BT, oral kontrast önerirken, i.v. kontrast madde enjeksiyonunu önermemektedir. PET sistemlerinde spatial resolüsyon 5-6 mm olup, daha küçük lezyonların saptanması lezyonların radyofarmasötik tutulum yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir.

NCCN klavuzuna göre PET- BT erken evre meme kanserlerinde semptom yoksa, endike değildir. Hastanın ağrı vb. semptomlarının olması halinde ise PET- BT'nin yarar sağlayacağı, dikkatten kaçmamalıdır. Nodal hastalık varlığı veya şüphesi ve uzak metastaz düşündüren durumlarda ise ilk tanı anında PET- BT uygulanması önerilmektedir[8].

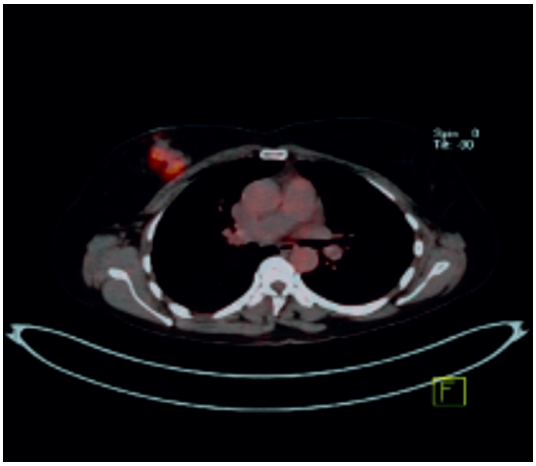
### PET- MR:

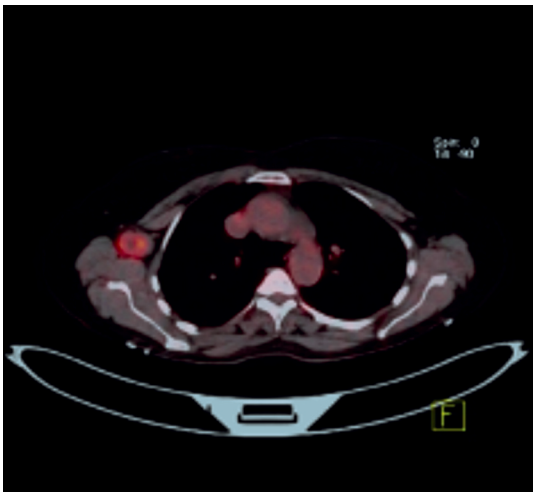
Dinamik kontrast MR görüntüleme meme kanserinde en duyarlı yöntem olarak bilinmektedir[9]. İntegre PET-MR sistemleri ile tanısal doğruluğun arttırılması ve yanlış pozitif olguların azaltılması mümkün olmaktadır. Aynı zamanda hastaya uygulanan radyasyonun da daha az olduğu bu sistemlerin klostrofobisi yada metalik implantaları olan hastaların kullanamaması, obez hastalarda kısıtlamalar ya da gadolinyumun birikici etkisi, görüntüleme zamanının uzunluğu ve fiyat gibi nedenlerle günümüzde yaygın olarak kullanılması mümkün olmamaktadır.

## KLİNİK UYGULAMALAR

### Primer Meme Kanseri Görüntülemesi:

Meme kanseri varlığı, tümör boyutu ve multifokalite araştırması temel olarak mamografi, ultrason ve meme MR ile yapılmaktadır. FDG PET ile yapılan çalışmalarda primer meme kanserini saptamada daha düşük duyarlılığı olduğu gösterilmiştir. Multifokal meme kanserini saptamada PET- BT nin duyarlılığı %67, MR'ın %78, özgüllük ise %100 ve %53 olarak bildirilmiştir[10]. İnvaziv duktal karsinomlarda PET- BT ile gerek primer lezyon gerekse aksiller lenf nodlarının saptanmasında oldukça güvenilir sonuçlar alınmaktadır *(Şekil 1)*.





*Şekil 1. Sağ meme üst kadranda lobule primer meme kanseri (A), ipsilateral aksillada ortası nekrotik patolojik lenf nodu.*

Lobular, tubular ve papiller karsinomlar gibi alt tiplerde duktal karsinomlara göre daha düşük FDG uptake'i olduğu bilinmektedir. HER2 pozitif olan hastalar ve basal tip tümörlerde ise yüksek metabolik hız ve FDG uptake'i gözlenmektedir.

İnflamatuar nedenler, postop. inflamasyon, granulomatöz durumlar, infeksiyonlar, fibroadenomlar gibi benign durumlarda da FDG tutulumu görülebilmektedir. Laktasyon sırasında normal meme dokusunda da radyofarmasötik akümülasyonu olabileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

Tüm bu nedenlerle PET- BT primer tümör varlığının araştırılması (tarama yöntemi) ya da memede primer tümör varlığında evreleme amacıyla yalnız başına kullanılmamalıdır. İnsidental olarak memede FDG tutulumu gözlenen kitlelerin de diğer radyolojik yöntemlerle incelenmesi ve biopsi ile doku tanısının konulması gerekmektedir. Tüm vücut PET ile saptadığımız hipermetabolik meme kitlelerinin primer meme kanseri yanısıra metastaz ya da meme lenfoması gibi nedenlere de bağlı olma olasılığı bulunmaktadır[11].

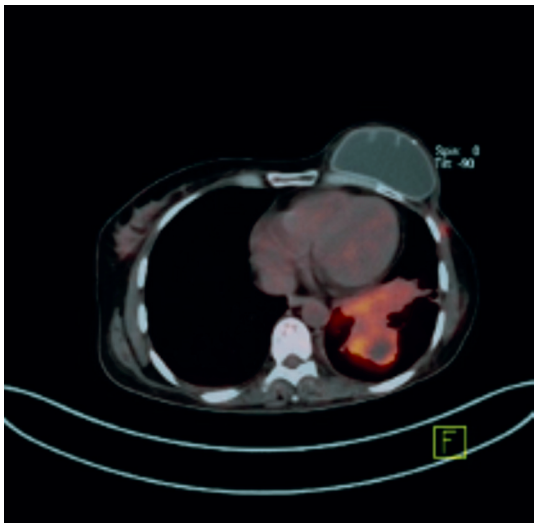
**Lenf Nodu Metastazlarının Görüntülenmesi:**

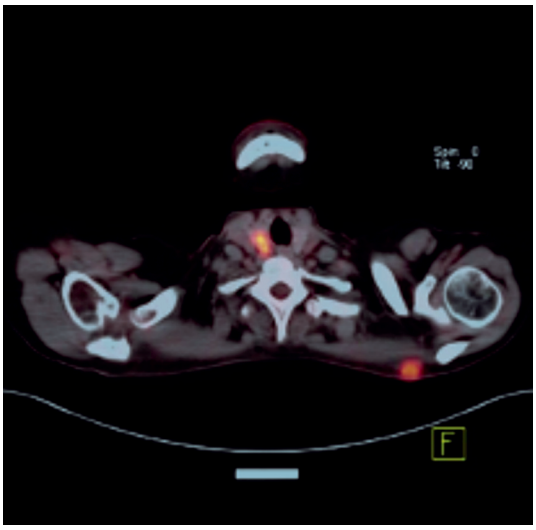
Sentinel lenf nodu (SLN) haritalanması ve biopsi meme kanseri hastalarında rutin olarak uygulanan yöntemlerdir. SLN %97 hastada radyofarmasötik ya da mavi boya uygulamaları ile belirlenebilmektedir. Saptanan SLN patolojisi geri kalan aksillanın durumu hakkında %95 doğrulukla bilgi edinmemizi sağlamaktadır. SLN biopsisi ile karşılaştırıldığında, PET- BT'nin daha düşük duyarlılıkta olduğu gözlenmektedir[12]. Lenfatik metastazların genellikle subsantimetrik olması bu durumun başlıca nedeni olarak gözlenmektedir. FDG PET-BT'nin özgüllüğü ise daha yüksek duyarlılığına oranla daha yüksektir. Dolayısıyla nodal FDG tutulumu büyük oranda metastaz varlığına işaret etmektedir. PET-BT sonuçlarını, MR ile karşılaştıran çalışmalar ise aksiller metastazların saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü PET-BT için %67 ve %89 olarak verirken, MR ile bu oranlar %47 ve %78 dir[10]. Aksillaya özgü uygulanan PET- MR görüntüleme ile daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmişse de aksilla evrelemesinde önerilen yöntem SLN haritalaması ve biopsidir.

Aksilla dışı lokorejyonel lenf nodları (internal mammarian, infra- supraklavikuler) klinik olarak okült olup, SLN değerlendirmesinde de sıklıkla gözden kaçmaktadır. Yapılan çalışmalarda FDG-PET'in yalnızca BT'ye oranla bu lenf nodlarını saptamada daha üstün olduğu, PET-BT, MR ve PET-MR uygulamalarının ise birbirine yakın değerde olduğunu göstermektedir[13]. Rutin nodal evrelemede PET- BT doğrudan önerilen yöntem olmamakla birlikte aksilla dışı lenf nodlarının saptanması evreyi ve prognozu doğrudan etkileyerek tedavi yaklaşımını değiştirecek olması nedeniyle önem taşımaktadır.

**Uzak Metastazların Görüntülenmesi:**

Meme kanserinde en sık uzak metastaz gözlenen organlar kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. PET-MR ile karaciğer ve kemik metastaları büyük doğrulukla gözlenirken akciğerlerin değerlendirmesi yetersiz kalmaktadır. PET-BT ise beyin ve karaciğer metastazlarının saptanmasında düşük duyarlılığa sahiptir. PET temelli görüntülemelerin erken evre meme kanserleri (evre I, II) ve operabl evre III kanserlerde uygulanması önerilmemektedir[8]. Lokal ileri meme kanserinde ise PET-BT ile giderek artan oranda uzak metastaz saptandığı bildirilmektedir[14, 15] *(Şekil 2)*.





*Şekil 2. Sol akciğerde metastatik lezyon (A), sağ tiroid lobu ve sol subskapular alanda ciltaltı metastatik nodüller.*

Tüm vücut BT, kemik sintigrafisi gibi modalitelerle karşılaştırıldığında PET-BT nin erken dönem kemik iliği metastazlarını, diğer yöntemlerde bulgu saptanmazken gösterdiği dikkati çekmektedir[16]. Kemik sintigrafisinin lezyonların saptanmasındaki duyarlılığının boyuta bağlı olması ve özgüllüğünün düşük olması, SPECT ve SPECT-BT uygulamaları ile giderilmektedir. Kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde F-18 sodyum florid (NaF) PET-BT uygulaması ile rezolusyon daha da arttırılmaktadır. Ancak BT ve sintigrafide lezyonların gözleniyor olması, onların aktif ya da tedaviye yanıt vermiş oluşumlar mı olduğunu ayırt edememektedir. FDG tutulumunun olması ise metastatik lezyonların aktif olduğunu göstermesi nedeniyle prognoz hakkında da bilgi edinmemizi sağlamaktadır.

Karaciğer metastazlarının belirlenmesinde PET-MR önemli ölçüde yüksek duyarlılık gösterirken, akciğerlerin değerlendirilmesinde PET-BT daha iyi sonuçlar vermektedir[17].

**Lokal Nüksün Belirlenmesi:**

PET-BT tümör nüksünün ve nüks ile birlikte uzak metastazların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın nüksünün erken tanınması patolojik kırıklar, organ yetmezlikleri ve kansere bağlı komplikasyonların önlenmesi ve yaşam süresinin uzaması açısından önemlidir. Nüks lokal, bölgesel (ipsilateral aksiller lenf nodları) ve uzak metastaz olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada nüksün belirlenmesinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri PET-BT için %84.8, %86.3, %85.4 iken, MR'da %82.1, %78.0, %80.5 olarak bildirilmiştir[18]. PET-BT ile nüks gelişen hastalarda tedavi stratejisinin %51-69 hastada değiştiği görülmektedir[19]. Tümör markerların yükseldiği ya da konvansiyonel görüntülemeler ile şüpheli lezyonların gözlendiği durumlarda nüksün belirlenmesinde PET-BT yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. FDG PET-BT nin yeniden evrelemede duyarlılığı ve özgüllüğü % 92 ve %100 olarak bildirilmiştir[20].

PET- BT asemptomatik ve şüpheli lezyon saptanmamış hastaların rutin takibi amacıyla önerilmemektedir.

**Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi:**

Tedavi yanıtının belirlenmesi PET temelli görüntüleme yöntemlerinin bir diğer önemli uygulamasıdır. Seri PET görüntülemelerde tedavi sonrası FDG tutulum farklılıkları tedaviye yanıt veren ya da vermeyen hastaların erken dönemde ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır. Tedavi yanıtı, hem lokal ileri hem de metastatik meme kanserli hastalarda, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda önemli bir prognostik göstergedir[21].

Neoadjuvan kemoterapi (NAC), primer tümörün evresinin azaltılması cerrahi öncesi evre II ve III meme kanserlerinde sıklıkla uygulanmaktadır. FDG PET-BT ile NAC'nin erken dönemde etkinliğinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Tian ve arkadaşları, 1119 hastayı içeren 22 çalışmanın meta- analizinde NAC sonrası patolojik yanıt ile karşılaştırıldığında PET-BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü % 81.9 ve %79.3 olarak bildirmiştir[22]. Tedavinin ortasında PET-BT ile elde edilen tam yanıt, hastalığın gidişinde iyi bir belirleyici olarak değer kazanmaktadır[23] *(Şekil 3)*.

*Şekil 3. Sol meme üst- dış kadranda NAC sonrası regrese lezyon (A), sağ memede tadaviye metabolik tam yanıt gözlenen malign lezyonlar (B).*

Metastatik meme kanserinde tedavi yanıtını değerlendirilmesinde "standart uptake değeri" (SUV)'nin sayısal değer olarak kullanılmasına sıklıkla başvurulmaktadır. SUVmax değerinin değerlendirmede kullanıldığı çalışmalarda NAC sonrası patolojik tam yanıt ile bu sayısal ifadenin büyük oranda korele olduğu bildirilmiştir (p= 0.0001)[24]. Yüksek SUV değerlerinin ilk kür kemoterapi sonrası azalmasının tedavi sonrası klinik yanıtı tahmin etmede iyi bir kriter olduğunu bildiren çalışmaların yanısıra üç kür kemoterapi sonrası SUVmax değerindeki değişimin yalnızca klinik yanıt değil aynı zamanda genel sağkalımla da ilişkili olduğunu bildiren çalışma yayınlanmıştır[25]. Metabolik yanıtın değerlendirilmesinde RECIST kriterlerine benzer şekilde PERCIST kullanıldığında, tam yanıt terimi çevre dokulardan daha yüksek FDG tutulumu ya da yeni gelişmiş odak olmadığını, kısmi yanıt ise önceki PET-BT'de elde edilen

SUVmax değerinin %30 ve daha fazla azalmış olduğunu belirtmektedir. Progresif hastalık ise SUVmax değerinin %30 ve daha fazla artması yada yeni lezyon gelişimini ifade etmektedir. Bazı hastalarda ise tümör heterojenitesine bağlı olarak farklı yanıtlar izlenmektedir. Genellikle radyoterapi sonrası 2-3 ay, kemoterapi sonrası ise 10- 15 gün tedavi yanıtı uygulanmasında PET- BT uygulanması için gerekli sürelerdir.

## MEME KANSERİNDE FDG DIŞI DİĞER RADYOFARMASÖTİKLER

Meme kanserinde FDG haricinde bir grup peptid çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. DNA sentez hızı, tümör büyümesi ve proliferasyonun direkt göstergesidir. DNA'da mevcut olup, RNA'da bulunmayan timidinin radyoaktif işaretli formu, DNA sentezini belirlemede kullanılmaktadır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik Fluor-18 ile işaretli Fluoro- L-timidin (18F- FLT) dir. Bu marker timidin kinaz aktivitesi ve hücresel proliferasyonun doğrudan bir göstergesi olup tümör viabilitesi üzerine kemoterapinin uzun dönem etkisinin belirleyicisidir. Timidin doğrudan DNA'ya bağlanarak hücre büyümesinin spesifik bir marker'ı olmaktadır. 18F- FLT ile alınan PET-BT görüntüleri meme kanserinde Ki- 67 indeksi ile kuvvetli korelasyon göstermektedir[26]. FLT, doğrudan proliferasyon aktivitesini gösterdiği için özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. İlk kür kemoterapinin bitiminden 2 hafta sonra yapılacak olan F-18 FLT PET- BT incelemesi, tedavi rejiminin etkinliği hakkında önemli bir gösterge olacaktır.

Radyoaktif işaretli amino asit bileşikleri protein sentezi ve amino asit transportu ile ilişkili olup, tümörden tümöre değişiklik göstermektedir. Aminoasitlerin makrofajlar ve diğer inflamatuar hücreler tarafından uptake'i düşük olduğu için bu radyofarmasötikler tümör spesifiktir. Dolayısıyla karbon-11 ile işaretli methionin (C11-methionin) kullanıldığında, F-18 FDG'de gözlenen enfeksiyon, ödem, radyasyon nekrozu gibi diğer patolojiler ekarte edilebilmektedir.

Meme kanserinde östrojen reseptörleri'nin (ER) ekspresyonu prognoz açısından önemli bir gösterge olup, anti- östrojen tedavi uygulanabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla gerek primer tümör gerekse metastatik lezyonlarda F-18 fluoro-17-östradiol (FES) kullanarak yapılan PET-BT ile spesifik reseptör görüntülemesi yapılmaktadır. F-18 FES uptake'i ile ER ekspresyonu arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Östrojen reseptörü negatif olan tümörlerde FES uptake'i olmayacağı gibi, primer tümör ve farklı metastatik lezyonlarında heterojen ER varlığı da saptanabilmektedir. Düşük FDG afinitesi bulunan invaziv lobular kanserler çoğunlukla östrojen reseptörü eksprese etmektedirler. Lobular kanserlerde FES, FDG'ye oranla daha yüksek tutulum oranı göstermekte olup, metastazların belirlenmesinde daha yüksek duyarlılık göstermektedir. Gerek FES gerekse FDG tümör biyolojisini anlamamızda, tedavi süreci içerinde olacak değişimleri belirlememizde önemli rol oynamaktadır[27].

Apoptosis kanser biolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi, apoptosisi indükleyerek tümör hücrelerini yok etmektedir. Annexin V, 36 kDa ağırlığında bir protein olup, hücre membranındaki fosfatidilserin lipidlerine yüksek bir afinite ile bağlanmaktadır. Apoptosisin en erken ölçülebilir belirtisi bu lipidlerin, hücre yüzeyinin iç membranından dış membranına yer değiştirmesidir. Annexin V, F-18, bakır 64 (Cu-64), galyum 68 (Ga-68) gibi radyonüklidlerle işaretlenerek apoptosisin erken dönemde belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

Ga-68 prostat spesifik membran antijen (PSMA) ilk kez prostat kanserlerinde kullanılmış olmakla beraber, düşük FDG affinitesi olan tümörlerde tamamlayıcı bilgiler elde etmemize yardımcı olabilmektedir. İnvasiv duktal karsinomlar, triple negatif kanserler ve Signet-ring cell gibi nadir subtiplerde yüksek Ga-68 PSMA tutulumu görülebilmektedir[28].

Meme kanserinde HER2 ekspresyonu prognoz ve kemoterapinin belirlenmesinde önemli rol oynamakta olup trastuzumab ve pertuzumab gibi HER2 antagonistleri kullanılmaktadır. Klinikte HER2 varlığı IC yada FISH yöntemleri ile biyopsi örneklerinde saptanmaktadır. Ancak tümör heterojenitesi ve primer tümör ile metastazların ekspresyon diskordansı olup olmadığı yanıt bulmamaktadır. Bu amaçla zirkonyum 89 (Zr-89) ile işaretli trastuzumab veya pertuzumab geliştirilmiş olup, yapılan faz I ve faz II çalışmalarda HER2 reseptör varlığının saptanmasında büyük doğruluk elde edilmiştir[29].

Onkolojide PET- BT'nin kullanıma yaygın olarak başlandığı 20 yıllık süreçte, gerek FDG gerekse yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan radyofarmasötiklerin de kullanıma girmeleri, diğer tümör tiplerinde olduğu gibi meme kanseri hastalarında da tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve nihayetinde klinik kullanıma girerek daha uzun sağkalım elde edilmesine katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR


(1) *Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cans Netw. 2018, 16: 310- 320.*

(2) *Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and future trends in PET/ CT at PET/MRI molecular imaging approaches for breast cancer. Front Oncol 2020, 10: 1301.*

(3) *Quon A, Gambhirr SS. FDG- PET and beyond: molecular breast cancer imaging. J Clin Oncol 2005, 23: 1664- 73.*

(4) *Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. J Gener Pnhysiol 1927, 8(6): 519- 530.*

(5) *Port ER, Young H, Gonen M, et al. 18F-2_fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emiision tomography scanninf affects surgical management in selected patients with high- risk, oprable breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2006, 13: 677- 84.*

(6) *McDonald L, Edwards J, Lewellen T. et al. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammaography camera: PEM flex solo II. J Nucl Med 2009, 50: 1666- 75.*

(7) *Koolen BB, Vogel WV, Vrancken Peeters MJTFD, et al. Molecular imaging in breast cancer: From whoole- body PET/ CT to dedicated breast PET. J Oncol 2012, doi: 10.1155/2012/438647.*

(8) *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer – version2.2020. NCCN website. Available online at: www.nccn.org (accessed March 30, 2020).*

(9) *Cho N, Han W, Han BK, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. JAMA Oncol 2017, 3: 1495- 1502.*

(10) *Ergul N, Kadioglu H, Yildiz S, et al. Assessment of multifocality and axillary nodal involvement in early- stage breast cancer patients using 18F-FDG PET/CT compared to contrast enhanced and diffusion- weighted magnetic resonance imaging and sentinel node biopsy. Acta Radiol 2015, 56: 917- 23.*

(11) *Ulaner AG. PET/ CT for patients with breast cancer: Where is the clinical impact? AJR 2019, 213: 254- 65.*

(12) *Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM, et al. Prospective study of 2-(18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. J Clin Oncol 2012, 30: 1274- 1279.*

(13) *Jochelson MS, Lebron L, Jacobs SS, et al. Detection of internal mammary adenopathy in patients with breast cancer by PET/ CT and MRI. AJR 2015, 205. 899- 904.*

(14) *Yang WT, Le- Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/ CT, MRI, mammography, and sonography findings . Breast Cancer Res Treat 2008, 109: 417- 426.*

(15) *Champion L, Lerebours F, Cherel P, et al. 18F-FDG PET/ CT imaging versus dynamic contrast-enhanced CT for staging and prognosis od inflammatory breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013, 40: 1206- 1213.*

(16) *Even- Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. J Nucl Med 2005, 46: 1356- 67.*

(17) *Melsaether AN, Raad RA, Pujara AC, et al. Comparison of whole- body (18)F FDG PET/ MR imaging and whole body (18)F FDG PET/ CT in terms of lesion detection and radiation döşe in patients with breast cancer. Radiology 2016, 281: 193- 202.*

(18) *Rezk M, Nasr I, Ali I, et al. Comparative study between (18)F FDG- PET/ CT and whole body MRI DWIBS in assessment of recurrent breast cancer (prospective, comparative, cross- sectional study design). Indian J Nucl Med 2019, 34: 1-9.*

(19) *Riva R, Ticconi F, Ceriani V, et al. Comparative diagnostic accuracy of 18F- FDG PET/ CT for breast cancer recurrence. Breast Cancer (Dove Medical Press) 2017, 9: 461- 471.*

(20) *Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, et al. Integrated contrast- enhanced diagnostic whole- body PET/ CT as a first- line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. Eur J Radiol 2010, 73 (2): 294- 299.*

(21) *Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2008, 26: 4449- 57.*

(22) *Tian F, Shen G, Deng Y, et al. The accuracy of 18F- FDG PET/ CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta- analysis and systematic review. Eur Radiol 2017, 27: 4786- 96.*

(23) *Chen S, Ibrahim NK, Yan Y, et al. Complete metabolic response on interim F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography to predict long term survival in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Oncologist 2017, 22: 526- 34.*

(24) *Groheux D, Biard L, Lehmann- Che J, et al. Tumor metabolism assessed by FDG PET/ CT and tumor proliferation assessed by genomic grade index to predict response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018, 45: 1279- 88.*

(25) *Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, et al. Sequential positron emission tomography using (18F)fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. Clin Cancer res 2006, 12: 6437- 43.*

(26) *Kenny LM, Coomber RC, Vigushin DM, et al. Imaging early changes in proliferation at 1 week chemotherapy: a pilot study in breast cancer patienys with 3- deoxy- 3- (18F) fluorothymidine positron emission tomography. Eur J Nucl Mol Imaging 34: 1339- 1347.*

(27) *Ulaner GA, Jhaveri K, Chardarlapaty S, et al. Head-to-head evaluation of (18)F- FES and (18)F- FDG PET/ CT in metastatic invasive lobular breast cancer. JNM 2020 (in publ.).*

(28) *Kumar R, Mittal BR, Bhattacharya A et al. Synchronous detection of male breast cancer and prostatic cancer in a patient with suspected prostatic carcinoma on 68Ga- PSMA PET/ CT imaging. Clin Nucl Med 2018, 43: 431- 432.*

(29) *Tomachev V, Orlova A. Affibody molecules as targeting vectors for PET imaging. Cancers 2020, 12: 651.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİNDE KALITSAL KANSER GEN TESTLERİ KİMLERE İSTENMELİ VE NASIL YORUMLANMALI?

Dr. Kanay Yararbaş
*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

***Özet***

*Kalıtsal kanser sendromu, bir veya daha fazla gendeki kalıtsal patojenik varyantların neden olduğu, genellikle erken yaşta ortaya çıkan belirli kanser türlerine genetik bir yatkınlıktır. Tedavi kılavuzlarında kalıtsal kanser yatkınlığı olan bireylerin takip ve tedavisi için sporadik tanı alan bireylere göre farklı yol haritaları çizilmektedir. Bu yüzden kalıtsal kanser tanısı konulması muhtemel aday bireylerin belirlenmesi, test edilmesi, pozitif sonuç alınanların - aileleriyle birlikte- doğru yönlendirilmesi gerekmektedir.*

***Abstract***

*Hereditary cancer syndrome refers to a genetic predisposition to certain types of cancer that usually occurs at an early age, caused by inherited pathogenic variants in one or more cancer genes. In the treatment guidelines, different road maps are drawn for the follow-up and treatment of individuals with hereditary cancer susceptibility, which is quite different from individuals with sporadic diagnosis. Therefore, candidates who are likely to be diagnosed with hereditary cancer should be identified, tested, and those with positive results - together with their families - should be guided correctly.*

## Giriş

Kalıtsal kanser sendromu, bir veya daha fazla gendeki kalıtsal patojenik varyantların neden olduğu, genellikle erken yaşta ortaya çıkan belirli kanser türlerine genetik bir yatkınlıktır. İnsan DNA'sının kodladığı yaklaşık 20.000 genden bazıları tümör baskılayıcı olarak adlandırılır ve özellikle DNA tamiri ve hücre döngüsünün kontrolü gibi işlev sergileyen proteinleri kodlar. Bunlardan bir kısmı, kalıtsal kanser yatkınlığı için aday olarak kılavuzlara girmiş olup, meme-yumurtalık kanser yatkınlığı için BRCA1 ve BRCA2 genlerinden başlayarak rutin tetkiklerde de yerini almıştır. Çoğu Fanconi anemisi gibi bir otozomal resesif hastalığın genidir. Kalıtsal yatkınlık, aynı zamanda bu hastalıklar için taşıyıcılığı ifade etmektedir. Tedavi kılavuzlarında kalıtsal kanser yatkınlığı olan bireylerin takip ve tedavisi için sporadik tanı alan bireylere göre farklı yol haritaları çizilmektedir. Bu yüzde kalıtsal kanser tanısı konulması muhtemel aday bireylerin belirlenmesi, test edilmesi, pozitif sonuç alınanların - aileleriyle birlikte- doğru yönlendirilmesi gerekmektedir[1].

## Kalıtsal Meme - Yumurtalık Kanser Sendromları için Yatkınlıkla İlişkilendirilen Genler

Günümüzde National Comprehensive Cancer Network (NCCN), kalıtsal meme-yumurtalık kanseri yatkınlığı ve genetik yaklaşım için tüm dünyada kabul görmüş kılavuz yayınlamaktadır. Bu kılavuzda yer alan genlerin test edilmesi optimum test panelini oluşturmak için kılavuz olarak alınabilir[2] *(Tablo 1)*.

**Tablo 1. NCCN Kılavuzunda yer verilen genler:**

| Gen | Meme kanseri ilişkisi* | Yumurtalık kanseri ilişkisi* | Diğer kanserlerle ilişkisi* |
|---|---|---|---|
| ATM | + | + | Pankreas, prostat |
| BARD1 | + | - | - |
| BRCA1 | + | + | Pankreas, prostat |
| BRCA2 | + | + | Pankreas, prostat, cilt |
| BRIP1 | + | + | - |
| CDH1 | + | - | Mide |
| CDKN2A** | - | - | Pankreas, cilt |
| CHEK2 | + | - | Kolon |
| MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM *** | - | + | Kolon, uterus, pankreas**** |
| NBN | +***** | - | - |
| NF1****** | + | - | NF1 ilişkili kanserler |
| PALB2 | + | + | Pankreas |
| PTEN | + | - | Tiroid, kolon, uterus |
| RAD51C | + | + | - |
| RAD51D | + | + | - |
| STK11 | + | + | Peutz Jeghers, pankreas |
| TP53 | + | - | Li Fraumeni sendromu, pankreas |

** Potansiyel risk artışı olarak verilenler dahil edilmiş, yeterli kanıt yokluğu olarak belirtilenler hariç tutulmuştur. Aile öyküsü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.*

*** CDKN2A geni, kılavuz 2020 yılından itibaren pankreas kanseri yaklaşımını da içerecek şekilde genişletildiğinden dahil edilmiştir.*

**** Mismatch repair (MMR) genleri.*

***** PMS2 için verilmektedir.*

****** 657del5 mutasyonlarına gönderme yapılmaktadır.*

******* NF1 Klinik tanı olup; kılavuza NF1 hastalarına yaklaşım standardizasyonu sağlamak amaçlı girmiştir. Rutin gen panellerinde yer almamakta, NF1 şüphesi olan durumlarda ayrıca klinik ve laboratuvar olarak tanısı konulmaktadır.*

Meme kanserinde genetik yatkınlığın belirlenmesinin "halk arasında" ve "dünya çapında" popülerliği, sanatçı Angelina Jolie'nin BRCA ilişkili ailesel meme yumurtalık kanser sendromundan ailesinin muzdarip olduğunu ve aynı yatkınlığı kendisinin de taşıdığını, bu nedenle risk azaltıcı cerrahi profilaktik mastektomi uygulandığını açıklamasıyla arttı. Özellikle internette meme kanseri yatkınlığı, BRCA, ailesel kanserler, kalıtsal kanser yatkınlığı gibi arama terimleri üst sıralarda yer almaya başladı. Bu testleri talep eden birey sayısı arttı. Bu testler için BRCA genlerini aşıp, onlarca genin test edilmesinin önerilmeye başlanmasıyla genişledi; panel testler haline dönüştü. Yeni nesil teknolojiler kullanılarak, nispeten yüksek maliyetle ve kısıtlı imkanlarla yapılmaya başlandı, analizi ve raporlaması da, sonuçların değerlendirilmesi de uzmanlık gerektiren bir hal aldı. Bu gibi nedenlerle öncelikle test edilecek bireyin seçimi ön plana alınmaya çalışıldı[3].

**Kimler Test Adayıdır?**

Kalıtsal kanser yatkınlık testinin yapılması için birçok ülkede bir sınırlama getirilmemektedir. Birkaç önemli kısıtlayıcı nokta ön plana çıkmaktadır:

1. 18 yaşından küçüklerin yatkınlık testi yaptırması - tıbbi gereklilik dışında- önerilmemektedir.
2. Geri ödeme kapsamları çerçevesinde test yapılması tıbbi açıdan belli kriterlerle sınırlandırılmaktadır.

Ülkemizde geri ödeme kurumlarının özel bir kısıtlama tablosu bulunmamakta olup, genelde NCCN'inki gibi kabul görmüş kılavuzlarda yayınlanan kriterlere uyan bireylerin test edilmesi rutin uygulamada yer bulmuştur[2].

Buna göre test adayının belirlenmesinde öncelikle sağlıklı birey ile tanı almış bireye yaklaşım farklılıklarını göz önünde bulundurmak gerekir.

Sağlıklı bir birey için:

a- Ailesinde daha önceden saptanmış bir mutasyon olması,

b- Ailesinde test yaptırılması gereken; ancak ulaşılamayan birey olması. Buna birinci derece yakınlarında prostat ve pankreas ile üçüncü derece yakınlarındaki meme ve yumurtalık kanserleri dahil edilebilir.

Aile bireylerinde ilk üç derece akrabalık önem taşımaktadır. Basit bir aile ağacı çiziminde, her bir birey atlamada, bir akrabalık derecesi artmaktadır. Bireyin kardeşleri; ebeveynleri ve çocukları birinci derece akrabasıyken, torunları, anne babasının kardeşleri ve onların anne babaları ikinci derece akrabalarıdır. İkinci derece akrabalarının birinci derece yakınlarından çocukları ve ebeveynleri ise üçüncü derece akraba olarak adlandırılmaktadır. Teorik olarak birinci derece akrabalarımız ile %50, ikinci derece akrabalarımız ile %25, üçüncü derece akrabalarımızla %12,5 oranında ortak genetik yapıya sahibiz.

Tanı almış bireylerde de öncelikle yaşa ve aile öyküsüne bakmaktayız:

a- 45 yaş ve öncesinde tanı almış olmak, ki evlatlık gibi durumlarda, aile öyküsü net olmayınca 50 yaşına kadar; triple negatif histolojilerde 60 yaşa kadar çekilmektedir.

b- Yaştan bağımsız olarak;

i. İlk üç derece akrabalarda 50 yaş ve öncesi meme, over, pankreas ve prostat kanseri tanısı

ii. Veya kendisi haricinde ailede 2 kişide daha meme kanseri tanısı olmasıOver, ekzokrin pankreas, ileri evre, metastatik veya yüksek riskli prostat kanseri

Bunların dışında da test edilmesi önerilen durumlar mevcuttur. Belli etnik kökene sahip olanlar, BRCA ve diğer gen mutasyonlarının taşınıyor olma riskinin hesaplandığı kabul görmüş yazılımlarda yüksek olasılık çıkması, somatik analizlerde germline taşınıyor olma ihtimali yüksek varyant saptanmış olması, analizin tedaviyi direkt etkiliyor olması gibi sebeplerle test yapılabilmektedir. Özellikle over kanserinde HRD zemini, PARP-I ajanların kullanımı için hedef teşkil etmektedir. Bununla birlikte metastatik meme kanserinde aynı sebeple test edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle bu bireylerde BRCA genleri asgaride görülmelidir[4].

**Test Kapsamı Ve Sonuçların Değerlendirilmesi**

Test ideal olarak kılavuzlarda yer alan genleri içeren panel test halinde yapılmalıdır. İmkanların kısıtlı olduğu durumlarda mutlaka BRCA1 ve BRCA2 genleri test edilmiş olmalıdır. BRCA genlerinin mutasyon profiline göz atıldığında dizi analizinin teknik kapsamı dışında kalan, delesyon ve duplikasyon mutasyonlarının da %10'dan fazla bir oran kapsadığı görülmektedir. Bu nedenle testin ya kopya sayısı (CNV) analizi de yapacak teknik kapasitede olması ya da MLPA gibi bu tip mutasyonların saptanmasını hedefleyen yöntemler eklenmelidir[5].

Gen paneli seçiminde aile öyküsünün değerlendirilmesi önem taşır.

1. Ailede var olan kanser öyküleri. Örneğin EGFR geni T790M varyantının germline olarak kalıtılması akciğer kanseri yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumda meme kanserine ek olarak akciğer kanseri açısından da yoğun aile öyküsü tespit edilen durumlarda gen panelinin buna göre belirlenmesi gerekebilir.
2. Ailede veya bireyde eşlik eden genetik hastalık varlığı. Bazı durumlarda primer kardiak aritmi, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati gibi morbid genetik hastalıklar da anamnezde tespit edilebilir. Böyle durumlarda genetik tetkikin yapılarak ailede bu hastalıkla ilişkili mutasyonun saptanması aynı kanser yatkınlık analizinde olduğu gibi önem taşır. Böyle durumlarda klinik ekzom sekanslama gibi daha geniş ölçekli testleri uygulamak mantıklı olabilir.

Tüm bu karar verme süreçlerinde gerek ailenin, gerek klinisyenin yol haritasını belirlemede genetik danışma büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde dahili tıp bilimleri bünyesinde konuşlandırılan tıbbi genetik uzmanlığının faaliyet alanı içerisinde laboratuvar uygulamalarına ek olarak, klinik genetik ve genetik danışma hizmetlerinin verilmesi de yer almaktadır.

Yine ülkemizde genetik tetkiklerin yapılması ruhsatlı genetik değerlendirme merkezlerine yetkilendirilmiştir. Test kararında, mutlaka testin ruhsatlı bir merkezde ve tercihan akreditasyon kapsamında yapılması önerilmektedir[2].

Test sonuçlarının analizi için standartlara uygun işlem yapılması gereklidir. NGS verilerinin değerlendirilmesinde kabul gören standartlar yayınlanmaktadır[6]. Değerlendirmelerde varyantlar beş ana sınıfa ayrılır ve özetle şöyle tanımlanabilir:

1. Patojenik - P: Hastalıkla ilişkilendirilmektedir; fonksiyonel olarak zararlı olduğuna dair çok kuvvetli kanıtlar mevcuttur.
2. Muhtemelen patojenik (likely pathogenic) - LP: Hastalıkla ilişkilendirilmektedir; fonksiyonel olarak zararlı olduğuna dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur.
3. Önemi belirsiz (variants of unknown significane) - VUS: Zararlı veya zararsız olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir.
4. Muhtemelen zararsız (likely benign) - LB: Hastalıkla ilişkilendirilmemektedir; fonksiyonel olarak zararlı olmadığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur.
5. Zararsız (benign) - B: Hastalıkla ilişkilendirilmemektedir; fonksiyonel olarak zararlı olmadığına dair çok kuvvetli kanıtlar mevcuttur.

Bu durumda bir kalıtsal kanser gen analizinde aksiyon aldırıcı - pozitif sonuç; test edilen genlerin bir veya birkaçında LP veya P olarak sınıflandırılan varyant tespit edilmesine bağlıdır. Bunların dışında sınıflandırılan varyantların sonuç olarak raporda yer alması kafa karıştırıcı olabilir. Bu noktada VUS olarak sınıflandırılan varyantların akibeti konusunda dikkatli olmak gereklidir. Zamanla, fonksiyonel çalışmaların yapılması, popülasyon verilerinin yayınlanması ile bu tip varyantların da sınıflandırılması mümkün olacaktır. Bu nedenle VUS olarak sınıflandırılan varyantların da raporda ayrı bir liste olarak verilmesi, test yapan klinikle hastanın takip edildiği kliniğin farklı olması halinde, raporun güncel tutulması açısından önem taşımaktadır. Bu sayede takipte, elde edilen VUS sınıftaki varyantların, yeniden sınıflandırılmasına olanak sağlanmış olur.

Pozitif sonuç alınması halinde analizin sadece test edilen bireyi değil, ailesini de ilgilendiren bir analiz olduğu ve ilk üç derece akrabaların aynı mutasyonu taşıyor olması ihtimalinin nispeten yüksek olduğunun bilinmesi gereklidir. Test, bir klinik genetikçiyi de içeren ekip dahilinde yapılmamış, test öncesinde genetik danışma imkânı sunulmamış ise test sonrası ailenin mutlaka bir tıbbi genetik servisinden yararlandırılması sağlanmalıdır.

**Pozitif Sonuç Halinde 18 Yaşından Küçük Aile Bireylerinin Test Edilmesi**

Bu kararın verilmesi, tıbbi gerekliliğe bağlanmalıdır. Mutlaka yetkili bir çocuk uzmanının da dahil edilmesi gereklidir. Bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

a- Aile öyküsünde çocukluk çağı kanserlerinin olması.

b- Ailedeki bir çocuk bireyde şüpheli bir klinik olması.

c- Tespit edilen mutasyonun TP53 gibi çocukluk çağı kanserleriyle de ilişkilendirilmiş olması.

Çocuk bireyin de genetik danışma alması çoğu zaman gerekli olmaktadır. Özellikle günümüz internet çağında ergenlik döneminden itibaren genç kızlarla erişkin gibi konuşmak gerekmekte; çocuklar ailelerindeki durumla ilgili yüksek oranda farkındalığa sahip olmaktadır.

**Pozitif Sonuç Alınan Genin Penetransı**

BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında yaşam boyu meme kanseri geliştirme olasılığı %90 olup, mutlak risk azaltıcı yaklaşım adayıdırlar. Üstelik çoğu BRCA mutasyon taşıyıcılarının genç tanı aldığını bilinmektedir. Geniş gen panellerinin devreye girmesiyle sadece "VUS" raporlanma oranı artmamıştır. Başka bir yönetim sorunu da mutasyon taşınan genin penetransı, uzun dönem takip verilerinin kısıtlılığı, istatistiklerin yetersizliğidir. Pozitif bulgu tespit edilen genlerin bir kısmı düşük penetranslıdır, yani genin mutasyon taşıyıcılarında kanser geliştirme oranı yüksek değildir. Bazı genlerin ise istatistiki olarak kanser gelişme yaşı nispeten ileri yaşlar olmaktadır. Böyle durumlarda karar verme sürecinde; aile öyküsü, ailedeki tanı yaşları, tanı konulan kanserlerin seyri, ek kanserler gibi durumları da göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

**Sonuç**

Modern tıpta bireyselleştirilmiş sağlık hizmetlerinin ilerlemesi, büyük ölçüde genetik biliminin katkılarına bağlı olarak hızlanmıştır. Kalıtsal kanser yatkınlığı ile ilgili genetik verilerin kullanılması da klasik tıptan beri ön planda olan koruyucu hekimlik hizmetlerinin sunulmasına olanak tanımıştır. Meme kanseri özelinde bakacak olursak, her güncellenen kılavuzda, test adaylarının daha geniş bir popülasyonu kapsadığını görmekteyiz. Önümüzdeki yıllarda bireyin sadece germline profili değil, somatik dokusunun genomik özellikleri, epigenetik özellikler de göz önünde bulundurulup, aile öyküsü, yaşam tarzı, çevre koşullarının etkileri de dahil edilerek çok daha etkili bir yol haritasıyla yaşama bağlanmaları sağlanacaktır.

## KAYNAKLAR


(1) *ACOG Committee Opinion. Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment. Obstetrics & Gynecology 2019 vol. 134, no. 6: e143-149.*

(2) *National Comprehensive Cancer Network. Genetic / Familial High Risk Assessment. Breast, Ovarian, Pancreatic. (Version 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed October 23, 2020.*

(3) *Kiven Erique Lukong. Understanding breast cancer - The long and winding road. BBA Clinical. 2017. 7: 64-77.*

(4) *Renata Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio, Rodrigo Nogueira Fogace, Vanessa Costa Miranda, Maria del Pilar Estevez Diz. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. Clinics 2018;73(suppl 1): e 450 s: 1-6.*

(5) *Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. Hum Genet. 2014;133(1): 1-9. doi:10.1007/s00439-013-1358-4.*

(6) *Sue Richards, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015. 17 (5): 405-424.*

(7) *Marie-Daphné t'Kint de Roodenbeke, Noam Pondé, Laurence Buisseret, Martine Piccart, Management of early breast cancer in patients bearing germline BRCA mutations, Seminars in Oncology, 2020.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# PRİMER TÜMÖR VE AKSİLLAYA CERRAHİ YAKLAŞIMDA DEĞİŞEN STANDARTLAR

Dr. Emel Özveri
*Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği*

***Özet***

*Son yıllarda meme kanserinin cerrahi tedavisi sürekli değişikliğe uğramıştır. Agresif yaklaşımdan konservatif yaklaşıma doğru dönüşüm olmuştur. Günümüzde meme kanserinin tedavisi multidisiplinerdir. Meme kanseri hastalarında estetik memnuniyeti ve onkolojik güvenliği sağlamak modern meme cerrahının hedefidir. 1980'li yıllardan sonra meme kanseri tedavisi ile yaşam süresi sonuçları iyileşmekte ve mortalite oranlarında azalma olmaktadır. Daha az nodal hastalık yükü olan daha küçük tümörlerin erken saptanması, gelişmiş sistemik tedaviler ve bu sistemik tedavilerin yaygın kullanımı ile meme kanseri hastalarının çoğunda mortalitenin azalmasında etkili olmaktadır.*

***Abstract***

*The surgical treatment of breast cancer has undergone continuous changes in recent years. There has been an evolution from aggressive treatment to conservative approach. Today, breast cancer treatment is multidisciplinary. It is the goal of modern breast surgeon to provide aesthetic satisfaction and oncological safety in breast cancer patients. Since the 1980s survival outcomes of breast cancer treatment have improved and mortality has decreased. The decrease in mortality has occurred in the setting of smaller cancers with lower nodal disease burdens, improved systemic therapies and the widespread use of systemic therapy in the majority of women with breast cancer.*

100 yıldan fazla bir süredir meme kanseri cerrahisi, lenfatik sistem yoluyla yayılan ve rezeksiyonla tedavi edilen, Halsted konseptine dayalı lokorejyonel bir hastalık gibi kabul edilmekteydi[1,2]. Daha sonra meme kanserinin cerrahisinden ziyade biyolojisinin de sistemik ve lokorejyonel nükste önemli bir risk belirleyicisi olduğu saptanmıştır[3,4]. Bu durum meme kanserinin cerrahi tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açmıştır. Primer tümörün cerrahi kararı, aksillanın evrelendirilmesi ve tedavi sırasını belirlemek için tanısal görüntüleme yöntemleri ve biyopsi önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın yayılımına göre preoperatif (neoadjuvant kemoterapi-NAK) sistemik tedavi endikasyonuna karar verilir. Evre IV meme kanseri ise primer tümörün palyatif rezeksiyon endikasyonu hariç, sistemik olarak tedavi edilir. Enflamatuar meme kanseri, tümörün kemik göğüs duvarı tutulumu, ülserasyonlu yaygın cilt tutulumu veya satellit cilt nodülleri, aksiller fikse lenfadenopati, aksiller nörovasküler yapıların tutulumu veya aynı kolda lenfödem saptandığında hasta in-operabl olarak kabul edilir. Bu vakalarda ilk olarak sistemik tedavi ile tümör volümü küçültülmekte ve %80'i cerrahiye uygun hale getirilmektedir[5]. Opere olabilen vakalarda ise cerrahi rezeksiyon ve sistemik tedavi sırası değişkendir. Mastektomi gerektiren durumlarda da preoperatif sistemik tedavi ile tümör volumü küçültülerek meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılabilir ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ihtiyacı da azaltıla-

bilir. Evre I-II olan hastaların çoğunda tedavide ilk adım tümörün rezeksiyonudur ve hastalar meme koruyucu cerrahi veya mastektomi seçeneklerine sahiptirler.

### İnvaziv Meme Kanserinde Lokal Tedavi: Meme Koruyucu Tedavi Ve Mastektomi

Meme kanserinin cerrahi tedavisi son 40 yıl içinde çok gelişti ve morbiditesi çok azaldı. Radikal ve modifiye radikal mastektominin sonuçlarını direkt olarak karşılaştıracak geniş prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen NSABP B04 çalışmasında, radikal mastektomi, total mastektomi ile radyoterapi veya sadece total mastektomi gruplarına randomize edilen klinik nod negatif kadınlarda yaşam süresi farkı saptanmamıştır ve bunun sonucunda 1972 ve 1981 yıllarında radikal mastektomiden modifiye radikal mastektomiye geçiş olmuştur[6, 7]. NSABP B04 çalışması, MKC çalışmalarına ve modifiye radikal mastektomi ile pektoral kasın korunarak erken meme rekonstrüksiyon yapılmasına yol açmıştır. Modifiye radikal mastektomi, erken rekonstruksiyon ve MKC ile meme kanser tedavisinin morbiditesi çok azalmıştır. Çok sayıda randomize klinik çalışmanın 20 yıllık takibinde, Evre I-II meme kanserinde MKC ve mastektominin yaşam süresi sonuçlarının aynı olduğu saptanmıştır[6, 8, 9, 10, 11]. MKC'de negatif cerrahi sınırın sağlanması ve sistemik tedavinin yaygın uygulanması ile lokal nüks oranlarında azalma sağlanmıştır. Lokal kontrolün sadece tümör yüküne bağlı olmadığı tümörün moleküler alttipi ve sistemik tedavi uygulanmasına göre değişkenlik gösterdiği anlaşılmıştır. Lokal nüks en fazla hormon reseptör (HR) negatif, human epidermal growth factor (HER2) negatif (triple negatif) kanserlerde görülürken, en az HR pozitif, HER2 negatif kanserlerde görülmektedir[12, 13]. Bu anlayış biyolojik olarak agresif kanserleri mastektomi ile tedavi etmenin mantığını ortadan kaldırmaktadır ve Evre I-II hastaların çoğu MKC için aday olmaktadır. Lokal nüksün azalması büyük oranda sistemik tedavi kullanımının artmasına bağlanmaktadır. 1985 ve 2010 yılları arasında lokorejyonel nüks oranlarının %30'dan %15'e (p<001) azalması, mastektomi veya MKC tedavileri ve yaştan bağımsızdır[14].

MKC yapabilmek için tümör sınırlarının negatif olarak çıkarılması, kozmetik sonuçların kabul edilebilir olması ve hastanın radyoterapi alabilmesi gerekmektedir. Yaygın şüpheli veya malign görünümlü kalsifikasyonların olması, iyi kozmetik sonuç veren negatif cerrahi sınırla çıkarılamaması, daha önce radyoterapi görmüş olması veya aktif skleroderma gibi radyoterapi kontrendikasyonu olan hastalar, MKC için uygun değildir[15]. The Society of Surgical Oncology (SSO) ve the American Society for Radiation Oncology (ASTRO), evre I-II meme kanserinde MKC ve tüm meme radyoterapi alacak hastalarda cerrahi sınır için 2014'te kanıta-dayalı kılavuz yayınlamışlardır. Bu kılavuza göre invaziv meme kanserinde uygun sınırın ''no ink on tumor'' (spesimen kenar/yüzeyine bitişik kanser hücresi olmaması) olarak belirlenmiştir[15, 16]. Bu standart uygun sınır yaklaşımıyla, ipsilateral kanser nüksünün ve re-eksizyon oranlarının azalması ve daha iyi kozmetik sonuç sağlanmıştır. Genç yaş, agresif tümör alttipi (HER2 pozitif ve triple negatif) ve lobülar histoloji MKC için kontrendikasyon değildir. BRCA1/2 mutasyonu olanlarda, 20 yıl içinde yeni kanser gelişme riski %26-40 olduğundan bilateral mastektomi yapılabilmektedir[17]. Bu yüksek riske rağmen BRCA mutasyonu olan hastalarda da MKC yapılabilir ve hastanın seçimine göre değerlendirilebilir.

MKC sonrası kozmetik sonucu etkileyecek en önemli faktör büyük hacimli doku çıkarılmasıdır. Bu durumda kozmetik sonuçları iyileştirmek için onkoplastik yöntemler de uygulanabilir. Onkoplastik yöntemlerde kozmetik sonuçlar korunarak güvenli sınırla büyük hacimli meme dokusu çıkarılabilir[18, 19]. MKC sonrası iki farklı rekonstrüksiyon tekniği uygulanmaktadır. Redüksiyon mamoplasti sonrası komşu meme dokusunun yeniden düzenlenmesi ile açıklık doldurulmakta ve geriye kalan memenin kontürleri düzeltilebilmektedir (displacement teknik). İkinci teknikte ise rezeksiyon açıklığı otolog doku transferi ile kapatılmaktadır (replacement teknik). Vasküler pediküllü veya serbest doku transferi şeklinde muskulokutanöz ve perforatör flepler uygulanmaktadır. Parsiyel mastektomi sonrası en sık latissimus dorsi muskulokütanöz flep ile rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

MKC ile yeterli lokal kontrol ve kozmetik sonuç sağlanamayacağı durumlarda total mastektomi tercih edilmektedir. Yaygın ve multisentrik hastalık, MKC ile yeterli cerrahi sınır sağlanamaması, meme boyutuna göre kanserin büyük olması, radyoterapinin kontrendike olduğu durumlar ve hastanın tercihi en sık mastektomi endikasyonlarıdır. Herediter meme kanserini önlemek için de proflaktik mastektomi yapılmaktadır. Modifiye radikal mastektomi, cilt-koruyucu mastektomi ve meme başı-areola koruyucu mastektomi gibi mastektomi seçenekleri mevcuttur. Cilt koruyucu mastektomide meme dokusu ve meme başı-areolar kompleks çıkarılarak meme cildi korunur ve doku expander/implant veya otolog flep ile erken rekonstrüksiyon yapılmaktadır. Çok sayıda çalışmaya göre, geleneksel mastektomi ile karşılaştırılabilir benzer lokal nüks oranları (%6) mevcuttur[20-23]. Meme başı-areola koruyucu mastektomide meme başı ve areolar kompleksle birlikte meme cildi korunur. İlk zamanlarda profilaktik amaçla kullanılırken invaziv has-

talıkta kullanımı artmıştır. Lokal nüks oranları 2-5 yıl için %2-5 olarak rapor edilmiştir[24-27]. Bu çalışmaların uzun dönem sonuçlarında onkolojik güvenirliliği olduğu saptanmıştır.

**Aksillanın Değerlendirilmesi ve Yönetimi**

Aksiller lenf nodlarına yaklaşımda da dramatik değişiklikler olmuştur. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın önemli göstergesi olan aksiller lenf nodunun durumu adjuvan tedavi planlaması için önemlidir. Meme kanserinin aksiller lenfatiklere yayılımını gösterecek kesin tanısal bir yöntem bulunmamaktadır. ALND'nun morbiditesinden dolayı daha minimal invaziv teknik olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) 1997'de uygulanmaya başlanmış ve meme kanseri cerrahisinin morbiditesi çok azalmıştır. ALND ise sadece sentinel lenf nodunda metastaz saptandığında uygulanmaktadır. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) kılavuzuna göre klinik nod negatif erken evre meme kanserinin nodal evrelemesinde SLNB altın standart olarak kabul edilmiştir[28]. SLNB tecrübesinin artması ile aksiller evrelendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) çalışmasında T1-2 invaziv meme kanseri olan, 1-2 sentinel lenf nodu metastazı olan, lumpektomi sonrası radyoterapi ve sistemik tedavi alacak hastalarda ALND yapılmasına gerek olmadığı saptanmıştır[29]. Ortalama 9.3 yıllık takiplerde ALND ile SLNB kolları arasında hastalıksız (%78.2 ve %80.2) ve genel sağkalım (%83. 6 ve %86. 3) açısından fark saptanmamıştır. SLNB grubunda sadece 1 hastada rejyonel nüks saptanmıştır. ACOSOG Z0011 çalışması daha sonra International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 ile desteklenmiştir[30]. Bu çalışmada SLNB'de mikrometastazı (0,2-2. 0mm) olan hastaların ALND ve SLNB biyopsi grupları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında 5 yıllık takipte hastalıksız ve genel sağkalımda fark saptanmamıştır. 2014 ASCO ve 2015 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarında 1-2 pozitif sentinel nod saptanan MKC sonrası tüm meme radyoterapi alacak olan hastalarda ALND yapılmasına gerek olmadığı önerilmiştir[31, 32]. AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy of Surgery) çalışması da benzer bir çalışma olup, 1-2 pozitif sentinel lenf nodundan sonra ALND veya aksiller ve supraklavikuler bölgeye radyoterapi grupları arasında randomize edilmiştir[33]. 1425 pozitif sentinel nod olan hastanın 5 yıllık takiplerinde aksiller rekürrensin ALND grubunda %0.43, radyoterapi grubunda %1.19 saptanmıştır. AMAROS'ta mastektomi (%17) olan hastalar da olduğundan ve sayıları az olduğundan, 1-2 pozitif sentinel nod (düşük nodal yük) olanlarda ALND yerine aksiller radyoterapi önerilmektedir. MKC yapılan 1-2 pozitif sentinel nod olan hastalarda ise aksiller radyoterapi önerilmemektedir. ACOSOG Z0011 ve AMAROS çalışmalarında 10 yıllık nodal rekürrens <%2 saptanmış ve hastalıksız sağkalımda belirgin azalma görülmemiştir. Bu çalışmaların yayınlanmasından sonra ALND yapılmasında ciddi azalma olmuştur[34, 35]. Bu çalışmalar NAK sonrası SLNB yapılmasına yol açmıştır. Klinik nod negatif hastalarda NAK sonrası SLNB, ilk kez NSABP-27 çalışması ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada SLNB sonrası ALND yapılmıştır. NSABP-27 çalışmasında SLN saptanma oranı %85 olup, yanlış negatif oranı %11'dir. 1456 hastanın olduğu yeni bir meta-analizde SLN saptanma oranı %96, yanlış negatif oranı %6'dır. Uzun dönem takiplerinde lokal yinelemede artış saptanmayınca NAK sonrası SLNB doğruluk oranları kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir. Klinik lenf nodu pozitif olan fakat ACOSOG ve AMAROS yaklaşımlarına uymayan hastalarda, NAK ile pozitif lenf nodu sayısı azaltılarak aksiller diseksiyondan kaçınmak ve NAK sonrası SLNB ile aksillanın tekrar doğru evrelendirmesinin yapılabileceği de gösterilmiştir[36-39]. Prospektif randomize klinik çalışmalarda NAK öncesinde nodal metastazı olan hastalarda SLNB yapılabilirliği değerlendirilmiştir *(Tablo 1)*. ACOSOG Z1071 çalışmasında ikili ajan (radyoaktif izotop ve mavi boya) ile lenf nodu haritalaması ve 2 veya daha fazla negatif sentinel nodun bulunması durumunda, primer SLNB de olduğu gibi yanlış negatif oranı %10.8 saptanmıştır[37]. Tanı sırasında pozitif nodların kliplenmesi ile NAK sonrası klipli nodların çıkarılması ile yanlış negatif oranı %6.8'e inmiştir[40]. SENTINA çalışmasında NAK öncesi ve sonrası SLN değerlendirilmiştir. SENTINA çalışmasında yanlış negatif oranı %14 saptanmıştır[39]. ACOSOG Z1071 ve SENTINA çalışmalarına dayanarak SLNB için ikili ajan (rayoaktif izotop ve mavi boya) kullanılması, klipli lenf nodunun çıkarılması, klip bulunamazsa en az 2 ve ideal olarak 3 sentinel nod çıkarılması ile yanlış negatif oranı <%10 olduğu düşünülmektedir. NAK sonrası sentinel len nodunda rezidüel hastalık saptandığında ALND yapılması standart yaklaşımdır. Neoadjuvan hormonal tedavi sonrası nodal patolojik tam cevap oranları için klinik çalışma henüz mevcut değildir. İnflamatuar meme kanserinde yüksek yanlış negatif oranından dolayı SLNB önerilmemektedir[41]. 26 çalışmayı içeren araştırmada, multifokal kanserlerde SLNB'nin %86-94 oranında saptanma başarısı gösterilmiştir. Bu oran multisentrik hastalıkta daha yüksek saptanmıştır (saptanma oranı %92-100, yanlış negatif oranı %4-8). Bu çalışmalara dayanarak multifokal ve multisentrik kanserlerde SLNB önerilmektedir[42].

**Tablo 1: Nod pozitif meme kanserinde NAK sonrası sentinel lenf nodu biyopsisinde yanlış negatiflik oranı**

| | Yanlış-Negatif Oran (%)- (FNR) | | |
|---|---|---|---|
| Çalışma | Toplam | Radyoaktif izotop ve mavi boya | ≥3 lenf nodu çıkarılması |
| ACOSOG Z1071 | 12,6 | 10,8 | 9,1 |
| (n=649) | | | |
| SENTINA (n=642) | 14, 2 | 8,6 | 7,3 |

DCIS (duktal karsinoma in-situ) hastalarında kor biyopsi sonrası invaziv kansere evre yükselme riski olabilmektedir. Yaygın DCIS olarak değerlendirilen yaygın mikrokalsifikasyon olması, yüksek grade ve/veya palpe edilen hastalık olması durumunda SLNB önerilmektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ise DCIS hastalarında mastektomi yapılacaksa veya ilk cerrahi yeri gelecekteki olası invaziv kanser gelişiminde sentinel lenf haritalamasını bozacaksa sentinel nod cerrahisi önerilmektedir[43].

### Metastaz Olmayan Meme Kanserinde Cerrahinin Yeri Azalacak mı?

Meme kanserinin tedavisinde cerrahinin yeri giderek azalmaktadır. DCIS heterojen bir hastalıktır. Özellikle yüksek grade'li olmayan DCIS hastalarında cerrahinin azaltılması ve endokrin kemoprevansiyonla takip edilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Bu yaklaşımın sebebi, tarama mamografisi ile DCIS saptanma oranı artmış olmasına rağmen meme kanseri mortalite oranlarında azalma olmadığının saptanmasıdır[44]. Bu da tüm DCIS hastalarının invaziv meme kanseri prekürsörü olmadığını göstermektedir. Tedaviden sonra DCIS için 20 yıllık sağkalımın %97 saptanması, cerrahinin daha az yapılabileceğini göstermektedir[45]. Diğer yandan kor biyopsi sonrası yüksek grade'li olmayan DCIS'in invaziv kansere evre yükselmesi değişkenlik göstermektedir. Grim ve ark. düşük grade DCIS olan 110 hastada vakumla biyopsi sonucu evre yükselme oranını %7 saptamışlardır[46]. LORD ve LORIS çalışmalarında, düşük risk DCIS olan hastalarda yapılan standart tedavi ile takip kolları karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmalarda evre yükselmesi düşük bulunmuştur (%6-10) ve invaziv kanseri atlama olasılığı da düşük saptanmıştır[47, 48]. ECO-ACRIN (Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network) E5194 çalışmasında <2.5cm, düşük gradeli, 3mm sınırla çıkarılmış ve %30 Tamoxifen verilmiş DCIS hastalarında 12 yıllık lokal rekürrens %14.4, 12 yıllık invaziv rekürrens %7.5 saptanmıştır[49]. DCIS'in çok küçük olduğu ve kor biyopsi sonrası cerrahi eksizyonda rezidüel lezyon saptanmayan ve radyoterapi verilmeyen bir çalışmada 10 yıllık lokal rekürrens %14.5 saptanmıştır. Bu oran oldukça yüksektir ve az sayıda yüksek grade'li olmayan DCIS'in prekürsör olabileceğini desteklemektedir. Küçük ve düşük gradeli DCIS'in eksizyonla çıkarılması takip edilmesine göre daha uygun tedavi gibi gözükmektedir. Az sayıda DCIS hastasında risk azalması endokrin kemoprevansiyona bağlı olsa da kısa sürede yapılabilen lumpektomi yerine kemoprevansiyon yapılması daha fazla toksisite ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır.

Başka ilginç bir konu da NAK endikasyonu olan lokorejyonel invaziv ve biyolojik agresif kanserlerde tedavi sonrası cerrahiyi eleyebilmektir. Bu hastalarda cerrahiden önce kemoterapi vermek gerekmektedir. pCR (pathological complete response, patolojik tam yanıt) olanlarda cerrahinin faydasının olmadığını düşünenler mevcuttur[50]. Kemoterapi ve HER2 blokaj tedavisinden sonra pCR, triple-negatif hastaların %37-50'de, HER2 pozitif hastaların %50-70'de görülmektedir[50, 51]. Cerrahi yapılmadan pCR saptanabilseydi, bu hastalar cerrahisiz belki sadece radyoterapi alabilirlerdi[52]. MRI (Magnetik Resonance Imaging)'ın genel olarak NAK cevabını en doğru değerlendirdiği düşünülen metod olmasına rağmen, yapılan bir metaanalizde pCR tahmininde MRI'ın doğruluğu %83 olarak saptanmıştır[53]. Yeni nesil neoadjuvan çalışmalarla rezidüel hastalığın varlığı ve miktarına göre ek tedavi ihtiyacına karar verilecektir ancak sadece iğne biyopsisi ile bu kararın verilemeyeceği düşünülmektedir. pCR kararında cerrahi spesimenin değerlendirilmesine göre diğer yöntemlerin daha az doğru olacağı ve bu durumunda yetersiz tedavi ile sağkalımı düşürme potansiyeline sahip olacağı düşünülmektedir.

SLNB'den kaçınılması için SOUND çalışması başlatılmıştır ve daha az aksiller cerrahi ile yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemektedir[54]. Sadece tümör biyolojisine göre adjuvan tedavi kararı verilebilmesi amaçlanmaktadır. Küçük meme kanseri (<2cm), klinik ve radyolojik (ultrasound) olarak aksillası negatif olan, MKC+radyoterapi uygulanan hastalar, SLNB ile takip grupları arasında randomize edilmiştir ve sonuçları beklenmektedir.

Genel olarak meme kanseri cerrahisinin morbiditesi giderek azalmaktadır. Lokorejyonel kontrol daha iyi olup ve tedavi masrafları da azalmaktadır. Cerrahinin küçültülmesi hedeflenmektedir ve sadece cerrahi ile toplumun çoğunda olan Evre I-II kanserlerin %50 den fazlasında kür sağlanabilmektedir. Erken evre meme kanseri olan kadınların çoğu, meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi veya mastektomi için adaydır. Bu iki yöntemin yaşam süresi ve rekürrens sonuçlarında fark saptanmamıştır. Özellikle tek odaklı, HER2 pozitif veya üçlü negatif meme kanserinde, neoadjuvan tedavi ile meme ve aksillanın evresi düşürülerek meme koruyucu cerrahi yapılabilmesini ve aksiller diseksiyondan korunulmasını sağlayabilmektedir. Hastalık yükü ve biyolojisi çok önemli olup rekürrens riskini belirlemektedir ve uygun tedavi seçimini de yönlendirmektedir. Yapılan klinik çalışmaların hedefi düşük riskli, en iyi sonuç veren ve kişiye özel tedavilerin (cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapi) uygulanabilmesidir.

## KAYNAKLAR


(1) *Halsted WS. I: a clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Ann Surg. 1898: 28 (5): 557-576.*

(2) *Halsted WS. I: the results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg. 1907; 46 (1): 1. 19.*

(3) *Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133 (3): 831-841.*

(4) *Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98 (19): 10869-10874.*

(5) *Hortobagyi GN, Buzdar AU. Management of locally advanced breast cancer. Am J Clin Oncol. 1988; 11 (5): 597-601.*

(6) *Fisher B, Jeong JH, AndersonS, BryantJ, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradition. The New England Journal of Medicine 2002; 347: 567-75.*

(7) *Wilson RE, Donegan WL, Mettlin C, Natarajan N, Smart CR, Murphy GP. The 1982 national survey of carcinoma of the breast in the United States by the American College of Surgeons. Surgery, Gynecology &Obstetrics 1984; 159: 309-18.*

(8) *Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347 (16): 1227-32.*

(9) *Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer. 2003; 98 (4): 697-702.*

(10) *Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard ME et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol. 2001: 19 (6): 1688-97.*

(11) *Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378 (9804): 1707-16.*

(12) *Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol. 2010; 28 (10): 1684-91.*

(13) *Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012; 133 (3): 831-41.*

(14) *Bougamin N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E. Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. Breast Cancer Research and Treatment. 2013; 139: 603-6.*

(15) *Network NCC. Clinical Practice Guidelines Oncology-Breast Cancer (Version 2. 2017)2017 (July24, 2017).*

(16) *Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiaton in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1507-15.*

(17) *Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 nad BRCA2 Mutation Carriers. Jama. 2017; 37 (23): 2402-16.*

(18) *Silverstein MJ. How I do it: Oncoplastic breast-conservation surgery. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 242-44.*

(19) *Franceschini G, Terribile D, Magno S, et al. Update oncoplastic breast surgery. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16 (11): 1530-40.*

(20) *Meretoja TJ, Rasia S, von Smitten KA, Asko-Seljavaara SL, Kuokkanen HO, Jahkola TA. Late re-*

*sults of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. Bt J Surg. 2007; 94 (10): 1220-5.*

*(21) Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Annd Surg. 2002; 235 (6): 814-9.*

*(22) Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Jones G, Murray DR, Staley CA, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. Surg Oncol. 2003; 12 (4): 265-9.*

*(23) Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminas DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Surg. 2010; 251 (4): 632-9.*

*(24) Smith BL, Tang R, Rai U, Plichta JK, Colwell AS, Gadd MA, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Women with Breast Cancer. J Am Coll Surg. 2017; 225 (3): 361-365.*

*(25) Moo TA, Pinchinat T, Mays S, Landers A, Christos P, Alabdulkareem H, et al. Oncologic Outcomes after nipple-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol. 2016; 23 (10): 3221-5.*

*(26) de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Surg Oncol. 2011; 18 (11): 3117-22.*

*(27) Orzalesi L, Casella D, Santi C, Cecconi L, Murgo R, Rinaldi S, et al. Nipple sparing mastectomy: Surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. Brast. 2016; 25: 72-81.*

*(28) Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsyfor patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014; 32: 1365-83.*

*(29) Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA 2017; 318 (10): 918-926.*

*(30) Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patientswith sentinel node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. Apr 2013; 14 (4): 297-305.*

*(31) Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CI, Weaver DL, Giuliano AE, Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Cancer Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017; 35: 561-564.*

*(32) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Breast Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1. 2018. 2018; https: //www. nccn. org/professionals/physician gls/pdf/breast. pdf.*

*(33) Donker M, Slaets L, van Tienhoven G, Rutgers EJ. Axilary lymph node dissection versus axillary radiotherapy in patients with a positive sentinel node: the AMAROS trial. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015; 159: A9302.*

*(34) Howard DH, Soulos PR, Chagpar AB, Mougalian S, Killelea B, Gross CP. Contrary to conventional wisdom, physians abandoned a breast cancer treatment after a trial concluded it was ineffective. Health Affairs 2016; 35: 1309-15.*

*(35) Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, van DalenT, Peeters M, Rots ML et al. Trends on axillary surgeryin nondistant metastatic breast cancer patients treated between 2011 and 2015: a dutch population-based study in th ACOSOG-Z0011 and AMAROS Annals of Surgery 2018; 268: 1084-90.*

*(36) Boileau JF, Pirer B, Basik M, Hlloway CM, Gaboury I, Sideris I, etal. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. Journal of Clinical Oncology 2015; 33: 258-64.*

*(37) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z071 (Alliance) clinical trial JAMA 2013; 310: 1455-61.*

*(38) Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for*

*selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Research and Treatment 2019; 173: 343-52.*

*(39) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospectiv, multicentre cohort study. The Lancet Oncology 2013; 14: 609-18.*

*(40) Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resectionof Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg. 2016; 263: 802-807.*

*(41) DeSnyder SM, Mittendorf EA, Le-Petross C, et aL. Prospective Feasibility Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Setting of Inflammatory Breast Cancer. Clinical breast cancer. 2018; 18: e73-77.*

*(42) Spillane AJ, Breannan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma-a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 371-385.*

*(43) NCCN. Org. Version 2019.*

*(44) Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Welch HG, Abebe R, Wilson R. Breast cancer screening, incidence, and mortaliy across US countries. JAMA Internal Medicine 2015; 175: 1483-9.*

*(45) Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. JAMA Oncology 2015; 1: 888-96.*

*(46) Grimm LJ, Ryser MD, Partridge AH, Thompson AM, Thomas JS, Wesseling J, et al. Surgical upstaging rates for vacuum assisted biopsy proven DCIS: implications for active surveillance trials. Annals of Surgical Oncology 2017; 24: 3534-40.*

*(47) Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; The LORIS trial. Eur J Cancer. 2015; 51 (16): 2296-2303.*

*(48) Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international, multicentre, pfase III, non-inferiority trail to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ-the LORD study. Eur J Cancer. 2015; 51 (12): 1497-1510.*

*(49) Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision witout radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG/ACRIN E5194 Study. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncolgy 2015; 33: 3938-44.*

*(50) Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinium-based neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29: 1497-508.*

*(51) Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Reviews on Recent Clinical Trials 2017; 12: 81-92.*

*(52) Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr. , et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2012; 30: 3960-6.*

*(53) Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. Journal of Natioanl Cancer Institute 2013; 105: 321-33.*

*(54) Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institue of Oncology of MİLAN (sound: sentinel node vs observation after axillary ultrasound). Breast 2012; 21: 678-81.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# METASTATİK MEME KANSERİNDE PRİMER VEYA METASTAZA YÖNELİK CERRAHİNİN ROLÜ

Dr. Atakan Sezer
*Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

***Özet***

*Meme kanseri kadınlarda en sık kanser olup, kadın ölümlerinin kanser bağlı ikinci nedenidir. Meme kanseri hastalarında %60'a varan oranda metastazlara bağlı ölüm görülmesi klinisyenleri metastaz tedavisi veya bu durumu kronik hastalık sürecine yöneltmeye doğru itmiştir. De novo metastatik meme kanserinde meme kanserinin cerrahisinin yeri tartışmalıdır. Çok az prospektif randomize çalışma primer cerrahinin sağkalım avantajını göstermiştir. Bununla beraber meme kanserinde metastaz bölgesine yönelik cerrahinin katkısını inceleyen prospektif çalışma da yoktur. Bu makalede metastatik meme kanserinde primer veya metastaza yönelik cerrahinin rolü derlenmiştir.*

***Abstract***

*Breast cancer is one of the most frequent cancer and second reason of cancer death among women. Up to %60 of breast cancer patients die due to metastasis of breast and clinicians intent to treat or struggle to convert metastatic breast cancer patients into a chronic illness phase. The surgical resection of breast tumor in de novo metastatic breast cancer is debatable. Few prospective randomized clinical trials demonstrated survival benefit of primary surgery. On the other hand, there is no prospective data on metastatic site resection of the breast cancer. The current article reviews the role of surgery for primary or metastatic site in management of metastatic breast cancer.*

## Metastatik Meme Kanserinde Primer Yönelik Cerrahinin Rolü

Kanser toplum sağlığını tehdit eden en önemli nedenlerin başında yer almaktadır. Günümüzde başlıca ölüm nedenleri incelendiğinde, kalp ve damar hastalıkları ilk sırayı alırken, kanser hemen arkasından yer almaktadır. Amerika Sağlık Maliyeti ve Değerlendirme Enstitüsü (Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME) verilerine göre kanser tüm ölümlerin %16'sını neden olurken, her yıl 14 milyon kişiye yeni kanser tanısı konduğunu ve 8 milyon kişinin bu nedenle hayatını kaybettiğini bildirmektedir[1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, kanser hastalığının bugünü ve yarınına dair yaptığı öngörülere göre 2018 yılında 18 milyon kanser tanılı hasta mevcutken, bu durum 2040 yılında 30 milyon sınırına dayanacak ve %60 artış oranı olacağı tahmin edilmektedir. Aynı kaynak kanser hastalarının cinsiyet dağılımı incelediğinde, 2018 yılında 8 milyon üzerinde kadının kanser tanısı aldığını ve bunların içerisinde %25'lik bir oran ile en sık meme kanseri olduğu ve meme kanserine bağlı ölümlerin %15 ile kadınlarda en sık kansere bağlı ölüm nedeni olduğunu bildirmektedir[2].

Meme kanseri gerek ülkemizde gerekse dünyada kadınlarda en sık kanser olması, insidansının giderek artması bu kanserin tanı, tedavi ve erken teşhisinin önemini ortaya koymaktadır. Ülkemizde yıllık 20 bin üzerinde meme kanseri tanısı konmaktadır. Hayat tarzı değişik-

likleri, alkol kullanımı, obezite, ekzojen hormon alımı, sedanter yaşam tarzı, doğurganlığın azalması veya ileri yaşlarda yapılması gibi risk artırıcı nedenler, tüm dünyadaki meme kanser sayısındaki artışa paralele olarak ülkemizde de önümüzdeki 20 yıl içinde %40'ın üzerinde yükselişle sonuçlanacağı öngörülmektedir[2]. Bu manada tüm sağlık profesyonelleri meme kanserinin kontrol edilebilir risk faktörlerinin önlenmesi, farkındalığın artması ve erken tanısı üzerine yoğunlaşmıştır.

Tüm çabalara rağmen meme kanseri, lokal ileri evre veya metastatik evrede kliniklerimize başvurmaktadır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Survilans, Epidemiyoloji ve Çıkarımlar Programı (SEER) verilerinde tanı anında meme kanseri ile başvuran hasta sayısının tüm meme kanserlerinin beyazlarda %6, siyahiler de ise %9 olduğu bildirilmektedir[3]. Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) tarafından 2019'da yayınlanan bir yazıda lokal ileri evre meme kanserinin yıllık %1.1, metastatik meme kanserinin ise %2.5 artış gösterdiğini bildirmekte iken, bu yükselişin tanısal tetkiklerde artış ve asemptomatik metastazlar kaynaklı olabileceğini de vurgulamıştır[4]. Ülkemizde ise metastatik ve lokal ileri evre meme kanseri (LİEMK) hastalarının oranı maalesef daha yüksektir. SEER verilerinde LİEMK %31, metastatik kanser %6 oranında bildirilirken, T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2016 verilerinde bu rakamlar LİEMK için %46.2, metastatik kanser için ise %12.2'dir[5]. Meme kanseri tanı anında nispeten diğer evrelere göre daha az oranda metastatik hastalık ile ortaya çıksa da, meme kanseri hastası yaşamı boyunca %30-40 metastazlarla karşılaşacaktır. Metastazlar, kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve diğer organ metastazları hastalığın evresi ve tümörün biyolojik davranışına göre değişiklik gösterecektir[6]. Bu manada günümüz meme kanseri tedavi anlayışı de novo metastatik veya metastaz gelişmiş hastada süreci inkürabl safhadan kronik hastalık şekline getirmek ve metastazlı yaşam süresini hayat kalitesini yükselterek devam ettirmektir. Kadınlarda en sık görülen bu kanser doğal olarak ilaç endüstrisinin de tedaviye odaklanmasını sağlamış ve tedavi için üzerine en çok çalışılan kanserlerin başında olmasını sağlamıştır. Meme Kanseri İlaç Piyasası Araştırma 2018 yılı raporunda meme kanseri tedavisi için yıllık 40 milyar dolar yatırım yapıldığı, 2025 yılına kadar 550 yeni ilacın piyasaya sürüleceği bildirilmiştir[7].

Bu yazıda metastatik meme kanserinde cerrahinin surviye katkısı ve metastaz bölgesine yönelik cerrahinin meme kanseri survisi tartışılacaktır.

Meme kanserinin tedavisinde yıllar içerisinde onkolojik manadaki gelişmeler hastalığın sağkalımında uzama ile sonuçlanmıştır. Gennari ve ark.'larının[8] metastatik meme kanseri tedavisini inceledikleri bir makalede 1983-2001 yılları arasındaki 6 çalışmanın sonuçlarının survi açısından incelemişlerdir. 640 hastanın derlendiği bu çalışmada 1983-1986 yılları arasında metastatik meme kanserinin sağkalımının 18 ay olduğunu, 1998- 2001 yılları arasında ise 24 aya ulaştığını ve günümüzde 30 aya vardığı bildirilmektedir. Chia[9], Arveux[10], Giordano'nun[11] meme kanserinin sağkalımının yeni tedavi modaliteleri ile uzadığını gösterdikleri derlemelerinde 1974-1979 yılları arasında metastatik meme kanserinin medyan sağkalımı 15 ay iken, 1995-2000 yılları arasında ise 50 aya kadar çıktığını bildirmişlerdir.

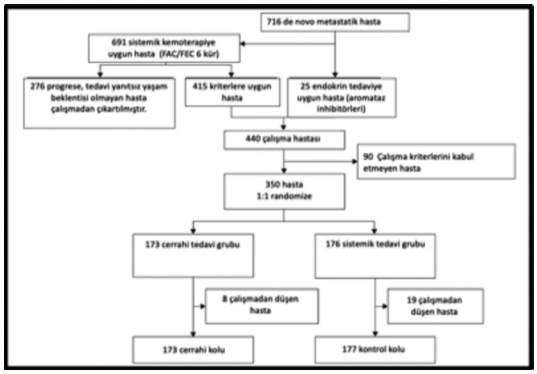
Cilde ülserasyon, tümör nekrozu, enfeksiyon, tümöre bağlı kanama gibi lokorejyonel nedenler metastatik hastada salvaj cerrahisinin nedeni iken, medikal tedavi ile metastatik meme kanserindeki survinin uzaması "Primere yönelik cerrahi additif etki yapabilir mi?" sorusunu gündeme getirmiştir *(Resim 1)*. Gnerlich ve ark.'larının[12] 2007 yılında derledikleri bir makalede 1988-2003

*Resim 1: (a) Carsinoma en cuirrasse 42 yaş kadın hasta, (b) Radyoterapi sonrası gelişen anjiosarkom 58 yaş kadın hasta, (c) ciltte ülserasyon ve kanama oluşturan 62 yaş kadın hasta, (d) Cilt tutulumu olan 58 yaş kadın hasta.*

yılları arasında SEER veri tabanı 9 kayıt programı verilerine göre metastatik meme kanseri hastalarında cerrahinin rolünü araştırmışlardır. Bu dönem içinde metastatik meme kanseri tanısı almış 9752 kadın hastada, 4578 (%47) primere yönelik mastektomi veya meme koruyucu cerrahi uygulanan hasta ile, 5156 (%53) cerrahi yapılmayan hastanın sağkalım, yaş, ırk, tümör biyolojisi, tümör çapı ve cerrahi sınır gibi parametreleri karşılaştırmışlardır. Cerrahi kolunda olan metastatik meme kanseri hastalarının 36 aya karşılık 26 ay ile cerrahi olmayan kola oranla daha uzun sağkalıma sahip olduklarını, aynı zamanda çalışma periyodu içinde %37 oranında da-

ha az öldüklerini, her iki grupta ölen hastalarını medyan sağkalımının cerrahi kolda 18 ay, diğer kolda ise 7 ay olduğunu bildirmişlerdir (p<.001). Bu çalışmada cerrahi koldaki hastaların tümör çaplarının 5 cm'den daha küçük ve hormon pozitif hastalar olduğu dikkati çekmektedir (p<.001). Khan ve ark.'larının[13] Amerikan Kanser Veri Tabanı kayıtlarına dayalı bir başka derlemesinde 16.000 üzerinde metastatik meme kanserli hastanın verileri değerlendirilmiş ve cerrahi yapılan evre 4 meme kanserli hastaların sağkalımını daha uzun bulmuşlardır (meme koruyucu cerrahi: 26,9 ay, mastektomi: 31,9 ay, cerrahi yapılmayan hasta grubu: 19,3 ay, p<0.05). 2002-2011 yılları arasında metastatik meme kanserinin memeye yönelik lokal cerrahi tedavisi ile retrospektif onlarca çalışma yapılmıştır[14]. Bu çalışmaların birçoğunda cerrahi kollarında sağkalım uzaması tespit edilmiş olması cerrahinin de novo metastatik meme kanseri hastalarında meme tümörünün cerrahi tedavi ile sağkalım avantajı sağladığına işaret etse de, çalışmaların yanlılıkları ve limitasyonları göz önüne alınmalıdır. Petrelli ve ark.'larının[14] yazısında derlenen çalışmaların retrospektif olmaları, cerrahi kolundaki hastaların tümörlerinin daha küçük olmaları, soliter, tek metastazlı hastaların cerrahi kolunda fazla olmaları, cerrahi yapılan hastaların sınırlarının negatif olması, nodal tutulumlarının her çalışmada belirtilmemiş olması, adjuvan sistemik kemoterapi, hormonoterapi, lokale yönelik radyoterapinin gruplar arası heterojen oluşu, hangi hasta grubunun cerrahi için seçildiği, tümör reseptör durumunun çalışmalarda bildirilmemiş veya dikkate alınmamış olması gibi birçok parametrenin bulunması metastatik meme kanseri hastalarında cerrahi tedavinin sağkalım avantajı sağlaması konusundaki verilerin kanıt değerine kuşkulu bakılmasına neden olmuştur.

Metastatik meme kanserinde cerrahinin yerinin kanıta dayalı veriler ışığında değerlendirilmesi gerekliliği araştırmacılar tarafından göz önüne alınmış ve randomize prospektif klinik çalışmalar tasarlanmıştır. Günümüze kadar tıp literatüründe dizayn edilmiş ve yayınlanmış Hint ve Türk kaynaklı çalışmalar, metastatik meme kanserinde lokal cerrahi tedavinin kanıt değeri yüksek verilerle açıklamaya çalışmıştır[15, 16]. Hint kaynaklı çalışmada Batwe ve ark.'ları[15] Lancet Oncology'de 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 350 de novo metastatik meme kanseri hastayı cerrahi ve cerrahisiz sistemik tedavi koluna 1:1'e randomize etmişlerdir. Dizaynı *(Şekil 1)*'de gösterilen çalışmada bir yıldan uzun yaşam beklentisi olan, kemo/endokrin tedaviye yanıtlı, iki ve daha fazla viseral metastazı olmayan 65 yaş altı hasta median 23 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası toplam sağkalım olarak belirlenmiştir. Hint çalışmasının sonuçları *(Tablo 1)*'de özetlenmiştir. Batwe ve ark.'ları[15] çalışmanın sonuçlarında memeye yönelik cerrahi tedavinin metastatik meme kanserli hastada istatiksel olarak sağkalım avantajı sağlamadığını belirtmişlerdir. Hastaların 2/3'ünün semptomatik metastazlı, 3'ten fazla viseral ve metastaz odağı olması, sadece Her2 pozitif hastaların yalnız %10'una hedefe yönelik tedavi verilmiş olması çalışmanın en önde gelen kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

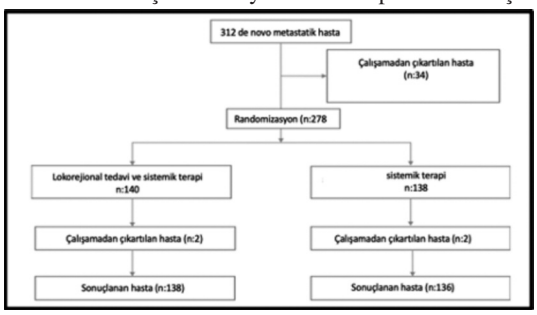



*Şekil 1: Batwe ve ark.'larını çalışma dizaynı[15].*

**Tablo 1: Hint çalışmasının sonuç özeti[15].**

| | Hasta Sayısı (n) | Tedavi (n) | Mortalite (n) | Med. Sağkalım (ay) | 2 yıllık Sağkalım (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cerrahi kolu** | 173 | Mastektomi: 125 (%72)<br>Meme koruyucu: 40 (%23) | 118 (%68) | 20. 5<br>19. 2 | %42 |
| **Sistemik tedavi kolu** | 177 | FAC/FEC: 128 (%72)<br>Her2: 8 (%15) | 117 (%66) | | %43 |

Soran ve ark.'larının[16] 2018'de yayınladıkları MF07-01 kısa başlıklı yazıları ile metastatik meme kanserli hastaların seçilmiş oligometastazlı altgruplarında cerrahinin sağkalım avantajı sağlayabileceğini gösteren ilk Faz 3, açık etiketli, randomize prospektif çalışmadır. Sistemik tedavi (ST) veya cerrahi sonrası sistemik tedavi (CST) kollarına randomize edilen 278 hastada toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hayat kalitesi incelenmiştir (*Şekil 2)*. (*Tablo 2)*'de çalışma sonuçlarının özetleri verilmiştir. 54.5 ay median takip süresi olan ça-




*Şekil 2: Soran ve ark.'larını çalışma dizaynı[16].*

**Tablo 2: Türk çalışmasının sonuç özeti[16].**

| | Hasta Sayısı (n) | Tedavi (n) | Mortalite 40. ay (n) | Sağkalım 3. yıl (%) | Sağkalım 5. yıl (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Cerrahi kolu | 138 | Mastektomi: 102 (%74) Meme koruyucu: 36 (%26) | 76 (%55)* | 60& | 41. 6Ø |
| Sistemik tedavi kolu | 136 | FAC/FEC: 120 (%89) | 101 (%74) | 51 | 24. 4 |

**p=0. 005, &p=0. 1, Øp=0. 005.*

lışmada (p=0.85) CTS kolunda hormon pozitifliği daha fazla (%85. 5'e %71) ve triple negatif tümör oranı ise daha azdır (%7'ye %17). Soliter kemik metastazlarının cerrahi konunda daha fazla olma eğilimi göstermiştir (CST: %66.7 ST: %60) ve tüm hastaların %66'sını kemik metastazları oluşturmaktadır. Kemoterapi rejimleri, bifosfonat tedavisi, takip süresi açısından gruplar arasında fark bulunmamakta olan çalışmanın, hormon pozitif (p=0.008), Her2 negatif (p=0.01), 55 yaş altı (p=0.007), soliter kemik metastatazı olan (p=0.04) hastalarda survi avantajı olduğunu gösterilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi hormon pozitif hastaların fazla ve triple negatif hastaların daha az olması, bir grubun cerrahi ile başlaması çalışmanın limitasyonları arasında alınabilir. Yakın zaman içinde yayınlanacak 3 çalışmanın dizaynı *(Tablo 3)*'te gösterilmiştir.

**Tablo 3: Metastatik meme kanserinde cerrahinin katkısını inceleyen yayınlanması beklenen prospektif çalışmalar**

| Çalışma adı | Hasta Sayısı (n) | Çalışma Dizaynı | Çalışma grupları | Sonlanım hedefleri | Çalışma kapanışı (yıl) |
|---|---|---|---|---|---|
| PRIM-BC[17] | 410 | Prospektif randomize paralel kollu Faz 3 | Sistemik tedavi sonrası • Sistemik tedavi devam • Cerrahi | • Toplam sağkalım • Progresyonsuz sağkalım • Lokal nükssüz sağkalım | 2025 |
| POSYTIVE[18] | 254 | Prospektif randomize paralel kollu Faz 3 | • Cerrahi • Takip | • Toplam sağkalım • Progresyonsuz sağkalım • Lokal nüks zamanı • Uzak metastaz zamanı | 2021 |
| Local therapy for the primary breast tumor in women with metastatic disease[19] | 391 | Prospektif randomize paralel kollu Faz 3 | Sistemik tedavi sonrası • Sistemi tedavi devam • Cerrahi) | • Toplam sağkalım • Progresyonsuz sağkalım • Lokal nükssüz sağkalım | 2027 |

Yayınlanmış veya yakın gelecekte yayınlanması ön görülen çalışmalarda aksillanın prognoza etkisini izole olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Prospektif bir çalışmanın metastatik meme kanserli hastada sadece aksillaya yönelik yapılmasındaki güçlükler konu ile ilgili kanıt değeri yüksek veri almamızı engellemektedir. Bununla beraber Hartmann ve ark.'ları[20] 2014 yılında 6 klinik çalışmadan derledikleri bir yazıda aksiller cerrahinin genişliği veya tutulum özelliklerinden bağımsız olarak metastatik meme cerrahisinde aksiller girişimlerin sağkalıma katkısının olmadığını bildirmişlerdir.

De novo metastatik meme kanserinde lokale yönelik primer cerrahinin sağkalıma katkısı her ne kadar prospektif randomize çalışmalarla gösterilmeye çalışılsa da halen tartışmalı, kılavuzlara girmemiş ve günlük uygulamalarımızda kısıtlı yer almaktadır. Bu manada metastatik meme kanserli hastada primer meme tümörüne yönelik cerrahi için hasta seçimi ön plana çıkmaktadır. ECOG skoru 0-1 olan, oligometastatik, yaşam beklentisi 1 yıldan uzun, sistemik tedaviye yanıtlı, soliter veya kısıtlı kemik metastazı bulunan, ER/PR pozitif, Her2neu negatif hastalarda R0 rezeksiyon gerçekleştirilebilecek ise primere yönelik cerrahi hasta bazlı düşünülebilir.

## Metastatik Meme Kanserinde Metastaza Yönelik Cerrahinin Rolü

### *Beyin Metastazları:*

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra beyin metastazı yapan kanserler içerisinde en sık ikinci sırada yer alır. 3 -24 ay medyan sağkalım beklenen hastalarda, otopsi verilerine göre %30 meme kanserli hastalar da bulunsa da klinik yansıması olan beyin metastazlı hastalar %10-16 arasındadır[21]. Meme kanserinin beyin metastazlarına yönelik tedavi protokolleri arasında kemoterapi, hedefe yönelik biyolojik tedaviler, cerrahi, stereotaktik radyo-cerrahi ve tüm beyin ışınlamasının tekil veya çoklu kullanımı yer alır[21-24]. Kemoterapinin, kan beyin bariyeri geçiş kısıtlılığı nedeni ile memenin beyin metastazlarında ilk tedavi tercihleri arasında cerrahi, stereotaktik radyo-cerrahi yer alır. Özellikle 5 cm'den küçük, gradı 2 ve altı olan, triple negatif veya Her2neu negatif, soliter tek ve beyin hariç metastazı olmayan hastalarda sağkalım avantajı gösterilmiştir[22, 24]. Oligometastatik, 4 cm altı beyin metastazlı 117 hastanın incelendiği 5 merkezli bir çalışmada stereotaktik radyo-cerrahi tüm beyin ışınlaması ile karşılaştırılmış ve survi avantajı elde edilmiştir. Soliter beyin metastazlı hastalarda cerrahi yaklaşım yukarıda belirtilen kriterlere uygun hastalarda radyoterapi seçenekleri ile kombine edilerek düşünülmelidir[25].

### *Kemik Metastazları:*

Kemik metastazları meme kanserinde en sık görülen metastaz bölgelerinin başında yer alır. Metastatik meme kanserli hastaların %75'inde kemik metastazı bulunurken geniş vaka sayısına sahip kohort çalışmasında 8 yılı

aşkın takip süresinde kemik metastazı olan %22 hastarın 40 ayı aşan sağkalıma sahip olmaları, bu metastazların tedaviye açık ve ümit vaat edici olduğunu da göstermektedir[26]. Genç, 5 cm üstü tümörü olan, yüksek gradlı, aksiller lenf nod tutulumu 4 ve fazla olan ve lobüler karsinoma histolojisine sahip kadınlarda daha sık görülen memenin kemik metastazlarında cerrahi tedavi daha çok spinal korda bası bulguları, kemik kırık veya kırık tehlikesi, ağrı, eklem hareket kısıtlılığı gibi acil durumlarda endikedir. Soliter sternal metastazların uzun süre stabil kaldığı ve eksize edilmesinin survi avantajı getirebileceği düşünülse de bilimsel olarak gösterilememiş ve diğer kemik metastazlarında olduğu gibi cerrahi ekstirpasyonunun sağkalım avantajı getirmediği gösterilmiştir. Bifosfonatlar, osteoklast inhibitörleri, radyoterapi ve sistemik tedavinin ön planda olduğu memenin kemik metastazlarında cerrahi acil ve palyasyon durumlarında kullanılmaktadır[27].

***Akciğer Metastazları:***

Meme kanserinin akciğer metastazları tüm metastatik meme kanserli hastaların %60'lık oranla büyük bir kısmını kapsar. Meme kanseri nedeni ile hayatını kaybeden hastaların %60-70'inin akciğer metastazlı oluşu, bu metastaz bölgesinin yönetim önemini de ortaya koyar. Meme kanserinin akciğer metastazlarında dikkate alınması gereken hususların başında metastazın meme kanseri kaynaklı olduğundan emin olunmasıdır. Çeşitli serilerde meme kanserli hastalarda metastazın senkron/metakron bir tümörden %7-66 oranında olabileceği bildirilmiştir[28]. Bu sebeple tanının kesinleşmesi için radyolojik ve/veya girişimsel işlemlerin yapılmasından kaçınılmamalıdır. Memenin metastatik hastalarının içerisinde izole akciğer metastazları %3-5, akciğer ve plevral metastazlar %15-20 oranında görülürken, biyolojik alt gruplar açısından bakıldığında triple negatif tümörlerde %40, non-triple negatif tümörlere %20 oranda görülür. Triple negatif meme kanserinde akciğer metastazı için eğilimi yüksek ve geliştiği zaman medyan sağkalım yaklaşık 22 aydır[29]. Klasik tedavi yaklaşımları arasında kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve cerrahi yer alır. Friedel ve ark.'larının[30] uluslararası kayıt çalışması verilerine göre analiz edilen 467 hastanın metastazektomi sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım %38, 10 yıllık %22, 15 yıllık %20 olması ve medyan sağkalımın 37 aya ulaşması sadece sistemik tedaviye oranla daha iyi sonuçlar sunar gibi görülmektedir. Memenin akciğer metastazlarında klinik randomize bir çalışma bulunmaması ve yayınlanmış serilerde karşılaştırmalı grupların tedavi, tümör evre, biyolojisinin heterojen oluşu veri güvenliğini azaltmaktadır. Bununla beraber birçok uzman, soliter akciğer metastazında, hastalıksız intervalin 36 aydan uzun olan hastalarda, R0 rezeksiyon yapılanlarda, hormon pozitif tümörlerde, metastaz sayısının 4'ten az ve 5 cm'den küçük olan vakalarda cerrahi seçeneğin düşünülmesini önermektedir[30, 31].

***Karaciğer Metastazları:***

Meme kanserinin karaciğer metastazları ilk tanı anında izole olarak %5-7 oranında, çoklu metastazın parçası olarak %15 oranında görülürken, surviden bağımsız cerrahi endikasyonları arasında kanama, ağrı, biliyer tıkanıklık ve sistemik tedaviye yanıtsız semptomatik metastazlar yer alır[32, 33]. Tedavisiz karaciğer metastazlı hastaların medyan sağkalımı 3-15 ay arasında değişirken, sadece sistemik kemoterapi ile hastaların sağkalımı 26 aya kadar uzamaktadır. Yıllar içerinde onkolojik tedavilerin ve yeni tedavi protokollerinin gelişmesi ile 1985'lerde 13 ay olan toplam sağkalım, karaciğer metastazlarında alt biyolojik gruplar ve uygun tedaviler ile seçilmiş hasta gruplarında 36 aya kadar uzamıştır(34). Meme kanserinin karaciğer metastazlarında metastezektomi günümüz anestezi ve cerrahi teknik gelişmelerinde %0-0.6 mortalite ve %0.8-5.4 morbidite ile güvenle yapılabilmektedir. Pockaj ve ark.'larının[35] 2010 yılında 15 çalışma verilerinden derledikleri bir meta-analizde karaciğer metastazektomisi sonrası meme kanserli hastaların 5 yıllık sağkalımı %18-61 ve 24-63 aydır. Bu yüzdesel ve zaman aralığının çok farklı olması cerrahi girişimlerin seçilmiş hastalarda yapılmasına bağlıdır. Maalesef metastatik meme kanserli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi karaciğer metastezektomileri için de prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmalardan alınan bilgiler doğrultusunda meme kanseri hastalarında karaciğer metastazektomisinden fayda görecek gruplar, sistemik tedaviye yanıtlı, hastalıksız intervalın en az 2 yıl olduğu, genç, R0/1 rezeksiyon yapılan karaciğer fonksiyon testleri bozulmamış, ekstrahepatik metastazı olmayan, metastazı unilober ve sayısı 4'ten az olan hastalardır. Seçilmiş hastalarda radyofrekans ablasyon (RFA) cerrahi ile kombine veya bağımsız olarak karaciğer metastazlarında meme kanserli hastalarda ümit vaat etmektedir. Veltri[36] ve Bortolotto[37] serilerinde RFA ile karaciğer metastazlarının tedavisini derledikleri çalışmalarında majör komplikasyonları %0-2.4 oranında bildirmişler, medyan sağkalımda uzama tespit etmişler, fakat istatiksel anlamlılığa ulaşamamışlardır. Meme kanserinin karaciğer metastazlarında yakın gelecekte minimal invazif yöntemlerle randomize yapılacak çalışmalar survi katkısının verilerini güçlendirecektir.

**KAYNAKLAR**


(1) *http://www.healthdata.org.*

(2) *https://gco.iarc.fr.*

(3) *https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_04_breast.pdf.*

(4) *DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Nov; 69 (6): 438-451. doi: 10. 3322/caac. 21583. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31577379.*

(5) *https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser-statistikleri_2016.*

(6) *Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med. 2013; 274 (2): 113-126. doi: 10. 1111/joim. 12084.*

(7) *https://www.reportlinker.com/p05838827/Global-Breast-Cancer-Drug-Market-Clinical-Trial-Insight. html?utm_source=PRN.*

(8) *Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005 Oct 15; 104 (8): 1742-50. doi: 10. 1002/cncr. 21359. PMID: 16149088.*

(9) *Chia SK, Speers C, Kang A, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer in a population based cohort. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: 22a.*

(10) *Arveux P, Grosclaude P, Reyrat E, Velten M, Bardau V, Borella L. Breast cancer survival in France: a relative survival analysis based on 68, 449 cases treated in the 20 French comprehensive cancer centers between 1980 and 1999. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22: 3437a.*

(11) *Giordano, S. H., Buzdar, A. U. , Smith, T. L. , Kau, S. -W. , Yang, Y. and Hortobagyi, G. N. (2004), Is breast cancer survival improving?. Cancer, 100: 44-52. doi: 10. 1002/cncr. 11859.*

(12) *Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. Ann Surg Oncol. 2007 Aug; 14 (8): 2187-94. doi: 10. 1245/s10434-007-9438-0.*

(13) *Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 2002; 132: 620-7.*

(14) *Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Med Oncol. 2012 Dec; 29 (5): 3282-90. doi: 10. 1007/s12032-012-0310-0.*

(15) *Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open- label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (13): 1380-8.*

(16) *Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. 2018; 25 (11): 3141-9.*

(17) *Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, Masuda N, Inoue K, Fukuda H, Iwata H. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct; 42 (10): 970-3. doi: 10. 1093/jjco/hys120. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22833684.*

(18) *https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=posytive&term=&cntry=&state=&city=&dist=.*

(19) *Perez CB, Khan SA. Local therapy for the primary breast tumor in women with metastatic disease. Clin Adv Hematol Oncol. 2011 Feb; 9 (2): 112-9. PMID: 22173605.*

(20) *Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stachs A. Primary metastatic breast cancer: the impact of locoregional therapy. Breast Care (Basel). 2014 Feb; 9 (1): 23-8. doi: 10. 1159/000360054. PMID: 24803883; PMCID: PMC3995367.*

(21) *Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. J Neurooncol. 2016 May; 127 (3): 407-14. doi: 10. 1007/s11060-016-2075-3. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909695.*

(22) *O'Sullivan CC, Davarpanah NN, Abraham J, Bates SE. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. Semin Oncol.*

*2017 Apr; 44 (2): 85-100. doi: 10. 1053/j. seminoncol. 2017. 06. 006. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28923217.*

*(23) Jandial R, Hoshide R, Waters JD, Somlo G. Operative and Therapeutic Advancements in Breast Cancer Metastases to the Brain. Clin Breast Cancer. 2018 Aug; 18 (4): e455-e467. doi: 10. 1016/j. clbc. 2017. 10. 002. Epub 2017 Oct 7. PMID: 29100727.*

*(24) Mills MN, Figura NB, Arrington JA, Yu HM, Etame AB, Vogelbaum MA, Soliman H, Czerniecki BJ, Forsyth PA, Han HS, Ahmed KA. Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. Breast Cancer Res Treat. 2020 Apr; 180 (2): 279-300.*

*(25) Halasz LM, Uno H, Hughes M, D'Amico T, Dexter EU, Edge SB, Hayman JA, Niland JC, Otterson GA, Pisters KM, Theriault R, Weeks JC, Punglia RS. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. Cancer. 2016 Jul 1; 122 (13): 2091-100. doi: 10. 1002/cncr. 30009.*

*(26) Harries M, Taylor A, Holmberg L, Agbaje O, Garmo H, Kabilan S, Purushotham A. Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. Cancer Epidemiol. 2014 Aug; 38 (4): 427-34.*

*(27) Motono N, Shimada K, Kamata T, Uramoto H. Sternal resection and reconstruction for metastasis due to breast cancer: the Marlex sandwich technique and implantation of a pedicled latissimus dorsi musculocutaneous flap. J Cardiothorac Surg. 2019; 14 (1): 79. Published 2019 Apr 18. doi: 10. 1186/s13019-019-0905-z.*

*(28) Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7; 102 (7): 456-63.*

*(29) Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. Cancer Biol Ther. 2018; 19 (10): 858-868. doi: 10. 1080/15384047. 2018. 1456599.*

*(30) Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, Putnam JB, Toomes H; International Registry of Lung Metastases, London, England. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Sep; 22 (3): 335-44.*

*(31) Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 2000; 26 (2): 155-159.*

*(32) Chun YS, Mizuno T, Cloyd JM, Ha MJ, Omichi K, Tzeng CD, Aloia TA, Ueno NT, Kuerer HM, Barcenas CH, Vauthey JN. Hepatic resection for breast cancer liver metastases: Impact of intrinsic subtypes. Eur J Surg Oncol. 2020 Sep; 46 (9): 1588-1595.*

*(33) Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. Eur J Cancer. 2011 Oct; 47 (15): 2282-90.*

*(34) Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, Gray RJ, McLaughlin SA, Northfelt DW, Sticca RP, Jakub JW, Perez EA. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: time for a second look? Ann Surg Oncol. 2010 Sep; 17 (9): 2419-26.*

*(35) Veltri A, Gazzera C, Barrera M, Busso M, Solitro F, Filippini C, Garetto I. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METS) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal treatment of advanced disease. Radiol Med. 2014 May; 119 (5): 327-33.*

*(36) Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, Dore R, Draghi F, Rossi S. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. J Ultrasound. 2012; 15 (3): 199-205. doi: 10. 1016/j. jus. 2012. 06. 007.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİ CERRAHİSİNE BİLİMSEL VE SANATSAL YORUM: "ONKOPLASTİK MEME CERRAHİSİ"

Dr. Cem Yılmaz
*İstanbul Onkoloji Hastanesi, Meme Merkezi Direktörü*
*EAoS Avrupa Senoloji Akademisi Öğretim Üyesi*

***Özet***

*Meme Kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi, hedefli tedaviler, antihormon tedaviler ve radyoterapi ile birlikte tedavi sürecinin önemli parçalarından biridir. Kadın imajının önemli kısımlarından olan meme estetiğinin korunması temelinde gelişen "Onkoplastik Meme Cerrahisi"nin tarihçesi ve yaklaşımı genel olarak özetlenmeye çalışılmıştır.*

***Abstract***

*Surgery is an important part of the treatment process, together with chemotherapy, targeted therapies, endocrine treatments and radiotherapy. The history and approach of "Oncoplastic Breast Surgery", that developed on the basis of preserving breast aesthetics, which is an important part of the image of women, has been tried to be summarized in general.*

Tarihin başlangıcından beri meme, anneliğin, dişiliğin ve cinselliğin sembolü olmuştur. Bir kadının hayatının bu yönlerinin her birini simgeleyen sanat eserlerinde tasvir edilmiştir ve hatta dini sanat eserlerinde bile meme, kadın anatomisinin merkezi bir odak noktası olarak anılmıştır. Benzer şekilde, meme kanserinin MÖ 17. yüzyıla kadar uzanan zorlukları ve tahribatlarına dair kanıtlar vardır. Teşhis yeteneklerimiz ve tedavi seçeneklerimiz hastalığın sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmeyi başarmış olsa da meme kanseri olan kadınlarda, meme kanseriyle ilişkili psikolojik korku ve travma çağlar boyunca hiç değişmemiştir. Tarih boyunca memenin en kapsamlı incelemelerinden biri Marilyn Yalom tarafından yazılmıştır[1]. Çalışmasında, memenin tarih boyunca nasıl ve neden bu kadar önemli bir kadınlık sembolü haline geldiğini ve memenin günümüz modern toplumlarında kadınlar için neden bu kadar önemli olmaya devam ettiğini göstermeye çalışmıştır. Memeyi hem "hayat veren" hem de "hayatı yok eden" olarak tanımlaması, biz meme cerrahlarının neden bilim ve sanatı harmanlama konusunda keskin bir anlayışla eğitilmemiz gerektiğinin özünü vermektedir[2].

Meme Kanseri tedavi tarihçesine bakıldığında ise özellikle hedefli ilaç tedavilerinin gelişmesi, erken teşhis olanaklarının yaygınlaşması, tomosentetik ve yapay zekâ destekli erken teşhis araçlarının gelişmesi ile son derece başarılı bir mücadele verildiğini görmek mümkün. Bu kadar gelişme ve ilerlemeye rağmen, ileri evre meme kanseri yüzdesi hiç azımsanmayacak orandadır ve halen erken teşhis konusunda tıbbın başarı gösteremediği meme kanseri alt tipleri de mevcuttur. *(Resim 1)*

Meme Kanseri cerrahisinde Halsted döneminden bugüne pektoral kası da rezeke eden radikal mastektomilerden, sadece tümör sahasını rezeke eden meme koruyucu cerrahilere geçiş, radyoterapi uygulamalarının başarısının yükselmesiyle paralel seyretmiştir. Fisher ve Veronesi'nin girişimleri ile rutin uygulamaya kazandırılan meme koruyucu cerrahi, kadınların talep ve beklentilerine paralel olarak "Onkoplastik Cerrahi" kavramına evrimleşmiştir.

**Onkoplastik Cerrahi Tanımı**

Memenin üçte birinden daha az bir bölgeyi işgal eden meme kanseri varlığında, meme dokusunun ve çevre-

sindeki sağlam dokunun bir kısmını alarak, geride kalan meme dokusunun ışınlanması işlemi "meme koruyucu cerrahi" olarak tanımlanır. İlk tanımlandığı dönemde ana hedef olan hastalıksız meme dokusunun korunması amacını sağladığı için meme koruyucu cerrahi yeterli görünürken, tanıma uygun olarak yapılan işlemlerin yeterli estetik kazanımı sağlamaması, cerrahlar için farklı bakış açısı gerektirmiştir. *(Resim 2)*

*Resim 1 - Lokal ileri invaziv lobüler meme kanseri, Taramada 9 yıl önce tanı almış, ancak tedaviyi reddetmiş bir olgu. Dr.Cem YILMAZ Arşivi.*

*Resim 2 - Onkoplastik cerrahi yaklaşımdan önceki döneme ait, meme koruyucu cerrahi tekniklerin radyoterapi sonrası görüntüleri –Clough K., EASO 2011 presentation, Slideshare.*

1980'li yıllarda geleneksel meme koruyucu cerrahi yöntemlerine kıyasla daha iyi estetik ve yaşam kalitesi sonuçları elde etmek, daha az morbidite yaratmak ve daha geniş saha rezeke edebilmek için onkoplastik cerrahi kavramı tanımlanmıştır[3]. Düsseldorf merkezli araştırma grubunda yer alan Dr.Mahdi Rezai ve ekibinin tanımlaması ile onkoplastik cerrahi, meme kanseri hastaları için kozmetik sonuçları iyileştiren bir yaklaşımdır. Bunu yapmak için, meme tümörünün çıkarılmasını (lumpektomi veya kısmi mastektomi) ve plastik cerrahi tekniklerini (rekonstrüktif cerrahi) aynı zamanda meme koruma ameliyatı ile birleştirmek gerekmektedir.

Daha açık tanımlama ile onkoplastik cerrahi, meme dokusunun korunarak yapılan kısmi rezeksiyonların yine memenin kendi dokusu veya yakın çevredeki dokular ile onarılmasıdır.

Onkoplastik teknikler, konvansiyonel meme koruyucu cerrahi tekniklerine göre daha fazla doku çıkarılmasını sağlar. Daha güvenli cerrahi sınır, daha kabul edilebilir estetik görünüm, özellikle makromasti olgularında potansiyel radyasyon toksisitesi sorununu ortadan kaldıran redüksiyon teknikleri ile onkoplastik teknikler hızla kabul görmüş ve yayılmıştır. *(Tablo -1)*

**Tablo - 1: Onkoplastik Tekniklerin Üstünlükleri**

**Onkoplastik Teknikler:**

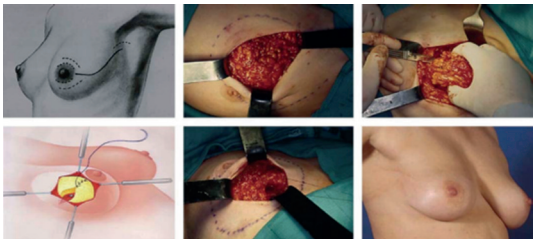
Konvansiyonel yöntemlerle meme koruyucu cerrahi uygulamaları, memenin mevcut görünümünü çoğu zaman dikkate almadan, tümörün memeden geniş bir sınırla rezeksiyonu temeline dayanır. Kısaca tümör memenin göreceli olarak üçte birinden daha az bir yer işgal ediyorsa, tümörün yerleştiği ve insizyonun memede yerleşeceği yer, estetik kaygılar olmaksızın belirlenir, çünkü önceliğinde meme kanserinin meme dokusundan uzaklaştırılması vardır.

Onkoplastik meme cerrahisinde ise, öncelik kanserin uzaklaştırılması olmakla birlikte, kadının talepleri, memede tümörün yerleştiği alan, insizyonun skarının saklanacağı bölge, memenin involüsyonel durumu, cilt altı yağ miktarı, meme başı ve tümör ilişkisi, radyoterapini etkisiyle memenin ve meme başının alacağı son durum gibi, meme kozmezisini etkileyen kriterler dikkate alınır[4].

Temel olarak memenin hacmine ve göreceli olarak tümörün hacmine göre onkoplastik teknikler, tümör rezeksiyon tekniklerinden, latissimus dorsi flep onarımlarına kadar geniş bir yelpazededir. Meme cerrahı eğitimi müfredatında uygulanmak üzere onkoplastik teknikler seviyelendirilerek, uygulanacak cerrahi teknikler sınıflandırılmıştır.

Seviye-1 onkoplastik teknikler, memenin yüzde 20'sinden daha az rezeksiyon gerektiren temel segmental mastektomi tekniklerini içerir. Genel olarak teknik-

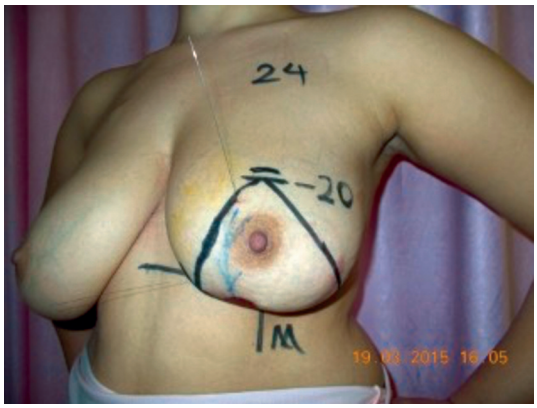
lerde hedef, memede yerleşik tümörü, insizyon skarı sütyen hizasında saklayacak şekilde, cilt eksize etmeden rezeke etmek, radyoterapi etkisiyle oluşacak muhtemel deformiteyi önleyecek şekilde defektif alanın onarılmasıdır. *(Resim-3)*



*Resim 3 - Seviye-1 onkoplastik tekniklere örnek glandüler rotasyon tekniği. EAoS Competence Club, Rezai Arşivi*

Seviye-2 teknikler ise, memenin yüzde 20 ilâ 50'sinin rezeksiyonu durumunda uygulanan, çoğu zaman doku ve beraberinde cilt eksizyonu da gerektirebilen tekniklerdir. Bu tekniklerin temelinde, daha geniş doku rezeke ederek daha güvenli sınır elde edebilmek ve özellikle meme hacmi büyük olan kadınlarda çoğu zaman göz ardı edilen radyasyon toksisitesinin önlenmesidir. Radyasyonun hacmi büyük olan memede erken dönemde yarattığı etki, yer çekimi etkisiyle ortaya çıkan meme lenf ödemidir. Meme lenf ödemi, makromastili olgularda, redüksiyon mammoplasti teknikleri ile önlenebilir. Seviye-2 tekniklerin, meme koruyucu cerrahiye en büyük katkılarından biri de multisentrik tümörlerin, güvenle rezeke edilebilmesinin sağlanmasıdır. Redüksiyon ile elde edilen güvenli sınırla, bir araya getirilen eski multisentrik tümör yatakları, tek bir boost sahasına dönüştürülerek, güvenle ve kolaylıkla radyoterapi planlanabilmektedir[5]. *(Resim 4, 5, 6)*

*Resim 4 - 32 yaşında olguda, sol meme multisentrik tümörde cilt eksize edilerek segmental mastektomi uygulanmış ve cerrahi sınırda tümör devamlılığı bildirilerek mastektomi önerilmiş. Dr. Cem YILMAZ Arşivi.*




*Resim 5 - Rest tümör bulunan sahalar stereotaksik işaretleme ile Seviye-2 redüksiyon tekniği ile planlama görüntüsü. Dr. Cem YILMAZ Arşivi.*

*Resim 6 - Redüksiyon mammoplasti uygulanan olgunun radyoterapi sonrası görüntüsü. Dr. Cem YILMAZ Arşivi.*

**Onkoplastik Cerrahide Komplikasyonlar:**

Onkoplastik cerrahi tekniklerin öğrenim eğrisi, her seviyedeki tekniğe göre değişmekle birlikte, yılda 50'den az meme kanseri ameliyatı uygulayan cerrahların seviye-2 meme kanseri ameliyatı yapması önerilmemektedir. Onkoplastik cerrahide komplikasyonlar ilgili ameliyatın uygulandığı merkezin ve cerrahın dedike olması ile azalır. En önemli komplikasyon nedenlerinin başında cilt gerginliğinin doğru dengelenememesine bağlı ortaya çıkan cilt nekrozlarıdır. Ameliyat öncesi doğru planlama ile meme cildinde insizyon hattına oturan basınç dengeli dağıtılarak cilt nekrozlarının önüne büyük ölçüde geçilebilir. *(Tablo-2)*

Günümüz onkoplastik meme cerrahisinde, komplikasyonların önlenmesinde ve yönetilmesinde, ameliyat öncesi planlamada, peroperatif cerrahi sınır yönetiminde ve postoperatif dönemde ultrasonografi vazgeçilmez bir araçtır[6].

**Tablo-2: Onkoplastik Meme Cerrahisinde Komplikasyonlar**

Onkoplastik meme cerrahisi, dedike meme cerrahları tarafından uzun yıllardır başarıyla uygulanan tekniklerdir. Tekniklerin daha geniş bir cerrah kitlesi tarafından uygulanabilmesi için, onkoplastik cerrahi uygulanan merkezlerin ve eğitmenlerin sayılarının arttırılması tüm dünyada büyük bir ihtiyaçtır. Bu ihtiyacı karşılamak için, günümüzde pek çok kurum müfredat ve sertifikasyon programı hazırlamaktadır. Multidisipliner çalışma prensibi içinde genel cerrahi ve plastik-rekonstrüktif cerrahi uzmanlarının, birlikte onkoplastik cerrahi uzmanı olarak takım çalışması yürütmeleri başarıyı arttıran en temel hedeftir.

## KAYNAKLAR

(1) *Marilyn Yalom, Memenin Tarihi, Ayşe Gün, Çitlembik Yayınları, 2002, 9-59.*

(2) *Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery, Rietjens M., Urban C., Springer, 2013, 3-13.*

(3) *Oncoplastic Breast Surgery: What, when and for whom?, MacMillan D., McCulley S.,Curr Breast Cancer Rep (2016) 8: 112-117.*

(4) *Oncoplastic Techniques Allow Extensive Resections for Breast-Conserving Therapy of Breast Carcinomas, Ann Surg., Clough et al., 2003 Jan; 237 (1): 26–34.*

(5) *Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of best level of evidence literature. Campbell et al., Breast Cancer (Dove Med Press), 2017; 9: 521-530.*

(6) *Intraoperative Ultrasound and Oncoplastic Combined Approach: An Additional Tool for the Oncoplastic Surgeon to Obtain Tumor-Free Margins in Breast Conservative Surgery-A 2-Year Single-Center Prospective Study. Barellini et al., Clin Breast Cancer. 2020 Jun; 20 (3): 290-294.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME REKONSTRÜKSİYONUNDA HASTA SEÇİMİ, UYGUN ZAMAN VE TEKNİKLER

Dr. Şükrü Yazar, Dr. Altuğ Altınkaya
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı*

***Özet***

*Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu; artan farkındalık, rekonstrüksiyon tekniğindeki gelişmeler, artan hasta menuniyeti oranları ve mastektomi paternlerindeki değişiklikler nedeniyle dünyada artış eğilimi içerisindedir. Meme rekonstrüksiyonunda hastaların daha iyi sonuçlar elde etmesini sağlayacak pek çok yeni teknik tanımlanmıştır. Bu yazı meme rekonstrüksiyonunun belirgin yönlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.*

***Abstract***

*Postmastectomy immediate breast reconstruction in the world continues to experience an upward trend owing to heightened awareness, innovations in reconstructive technique, growing evidence of improved patient-reported outcomes, and shifts in mastectomy patterns. There are several new techniques defined, that now allow patients to achieve better results. This manuscript will review the salient aspects of breast reconstruction.*

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre meme kanseri kadınlar arasında en sık gözlenen kanser tipidir. Günümüzde erken tanı almış hastalarda meme koruyucu cerrahi uygulanabilmekte iken, halen pek çok hastada tedavi amaçlı tek veya çift taraflı mastektomi uygulanmaktadır. Mastektomi, 1882 yılında Halsted tarafından tarif edildiğinde cilt, meme dokusu, pectoralis major kası ve aksiller lenf nodlarını en blok halde çıkarılmasını içeren radikal bir operasyondu[1]. Bu yıllarda ortaya çıkan meme rekonstrüksiyon teknikleri radikal mastektomiden kaynaklanan göğüs duvarı deformitelerini ve mastektomi sonrası oluşan komplikasyonların giderilmesini amaçlamaktaydı. Yıllar içerisinde mastektomi tekniğinin değişmesi ve meme rekonstrüksiyon tekniklerinin gelişimi ile birlikte günümüzde meme rekonstrüksiyonunun amacı; hastanın onkolojik tedavisini etkilemeksizin, mastektomi sonrası oluşan anatomik defekti düzeltecek şekil ve simetride meme dokusunun oluşturulmasıdır. Ayrıca meme rekonstrüksiyonu uygulaması, meme kanseri hastalarının psikolojik durumunu ve yaşam kalitesini artırmaktadır[2]. Bu nedenle günümüzde meme rekonstrüksiyonun önemi giderek artmış ve plastik cerrahlar için ayrı bir ilgi alanı olmuştur.

1895 yılında Czerny'nin lomber bölgedeki lipomu, mastektomi defektinin rekonstrüksiyonu amaçlı kullanımı ilk meme rekonstrüksiyonu girişimi olarak kabul edilmektedir[3]. Daha sonraki yıllarda tek taraflı mastektomi uygulanmış hastalarda sağlam olan meme dokusu mastektomi yapılan bölgeyi rekonstrükte etmekte kullanılmıştır[4]. 19 yüzyılda lokal flepler mastektomi sonrası oluşan cilt defektlerinin kapatılmasında kullanılmıştır[5, 6]. 1963 yılında silikon implantların bulunması meme rekonstrüksiyonunda önemli bir adım olmuştur. 1982 yılında Radovan'ın doku genişleticileri tanımlaması ile birlikte meme rekonstrüksiyonda iki aşamalı teknik kullanılmaya başlanmıştır. 1976 yılında Olivari'nin Latissimus Dorsi flebini tekrar tanımlaması otolog doku ile meme rekonstrüksiyon tekniklerinin önünü açmıştır.

## MEME REKONSTRÜKSİYONUNA ADAY HASTALAR

Mastektomi geçirmiş bütün kadınlar meme rekonstrüksiyonuna aday hastalardır. Bu nedenle rekonstrüksiyonun yapılamayacağı hasta grubunun tespiti daha önemlidir. Kalıcı skarları kabul etmeyen, gerçekçi beklentileri olmayan hastalar, sağlık durumu elektif cerrahi operasyonlara uygun olmayan hastalar ve kötü prognozlu kanser tipine sahip olan, sağkalım beklentisi düşük hastalar[7], meme rekonstrüksiyonu uygulanmasının uygun olmadığı hasta grubunu oluşturmaktadır.

## MEME REKONSTRÜKSİYONUNDA ZAMANLAMA

*Eşzamanlı Rekonstrüksiyon*

Rekonstrüksiyon işleminin mastektomi ile aynı anda yapılmasıdır. Duktal karsinoma in situ, Evre 1, Evre 2'de tanı almış hastalar ve radyoterapi almayacak hastalar eşzamanlı rekonstrüksiyona aday hasta grubunu oluşturmaktadır. Azalmış ameliyat sayısı, düşük maliyet, iyileşme süresinin tek aşamada gerçekleşmesi ve buna bağlı hastanede kalış süresinin kısa olması, özgüven kaybı ve vücut algı bozukluğu yaşanmamasına bağlı olumlu ruh hali, eşzamanlı rekonstrüksiyonun avantajlarıdır[8,9]. En önemli dezavantajı mastektomi flebindeki dolaşım problemi sonucunda gelişebilecek cilt nekrozu ve buna bağlı gözlenebilecek komplikasyonlardır.

*Eşzamanlı Geciktirilmiş Rekonstrüksiyon*

Eşzamanlı geciktirilmiş rekonstrüksiyon; mastetomi ile aynı anda hastaya doku genişletici yerleştirildiği ve sonrasında bunun kalıcı implantla değişiminin gerçekleştirildiği iki aşamalı rekonstrüksiyon yöntemidir. Bu yönteme aday hastalar mastektomi esnasında yapılan lenf nodu biyopsi sonucu pozitif gelen ve radyoterapi görmesi planlanan hasta grubudur. Mastektomi ile aynı anda yerleştirilen doku genişletici şişirilerek hastanın memesinin doğal anatomik özelliklerinin korunması amaçlanmaktadır. Bu sayede radyoterapinin olumsuz etkilerini en aza indirerek hastanın tedavi sürecini aksatmaksızın eşzamanlı rekonstrüksiyonun avantajlarından faydalanmayı amaçlamaktadır[10].

*Geç Dönem Rekonstrüksiyon*

Mastektomi sonrası herhangi bir zamanda gerçekleştirilen rekonstrüksiyondur. Çoğunlukla kemoterapinin hematolojik etkilerinin düzelmesi ve radyoterapi sonrası cilt değişikliklerinin durağan hale gelmesi beklenir. Radyoterapi sonrası değişikliklere uygun olarak planlama yapma olanağı sunması en büyük avantajıdır. En büyük dezavantajı hastanın memesine ait anatomik özelliklerin ve cilt kılıfının kaybının rekonstrüksiyonu zorlaştırması, ameliyat sayılarının artışı ve artmış maliyetlerdir.

## REKONSTRÜKSİYON YÖNTEMLERİ MEME REKONSTRÜKSİYON YÖNTEMLERİ

Meme rekonstrüksiyonu; implant ile rekonstrüksiyon, otolog dokular ile rekonstrüksiyon, otolog doku ve implantların kombine kullanımı ile rekonstrüksiyon ve yağ enjeksiyonu ile rekonstrüksiyon olarak 4 ana yöntemle gerçekleştirilebilmektedir.

### İmplant ile Rekonstrüksiyon

Günümüzde en sık kullanılan rekonstrüksiyon yöntemidir.11 Vücut kitle endeksi küçük olan hastalar, çok sayıda ameliyat sürecine dahil olmak istemeyen hastalar, küçük veya orta büyüklükte meme volumü olan pitozisi olmayan hastalar bu yönteme en uygun hasta grubunu oluşturmaktadır. Büyük meme volumü ve pitozisi olan hastalar için bu yöntem uygun görülmese de, implant yerleştirilmesi ve eşzamanlı meme cildinin küçültülerek konulan implanta uygun hale getirilmesi sonucunda bu hasta grubunda kozmetik açıdan ideal sonuçlar elde edilebilmektedir.

İki çeşit implant tipi bulunmaktadır. 1) Kalıcı implant 2) Doku Genişleticiler. Kalıcı implant; silikon dış kılıf ve içerisinde silikon jelden oluşan ve hacmi değiştirilemeyen implant tipidir. Doku genişletici implantların iki ayrı tipi bulunmaktadır. Hepsinde ortak silikon dış kılıf bulunur, bu kılıfın içerisinde sadece serum fizyolojik ile doldurulabilen haznesi olanlar bulunduğu gibi haznenin belli bir oranda silikon jel ile dolu olduğu kalan kısmın ise serum fizyolojik eklenerek doldurabileceği tipte olanları da mevcuttur. Doku genişletici implanta adapte port bulunmakta olup, bu port yardımıyla şişirme işlemi gerçekleştirilmektedir.

*Kalıcı İmplant ile Tek Aşamalı Rekonstrüksiyon*

Mastektomi sonrası cilt kanlanması iyi olan, pektoral kas ve serratus anterior kas bütünlüğü protezi örtmeye yeterli, radyoterapi alma olasılığı düşük hastalarda uygulanabilecek yöntemdir. İmplant, pektoral kas altında hazırlanan loja yerleştirilir. Pektoral kas implantın lateral kısmını örtmeye yeterli olmadığından implantın lateral kısmı serratus anterior fasyası ile kapatılır.

*Doku Genişletici İmplant ile Tek Aşamalı Rekonstrüksiyon*

Mastektomi sonrasında cilt kanlanmasının şüpheli olduğu, pektoral kas ve serratus anterior kasının protezi örtmeye yeterli olmadığı durumlarda; kalıcı implant kullanarak cilt dolaşımını daha fazla bozulmaması için doku genişletici implant subpektoral loja yerleştirilir ve cilt dolaşımını bozmayacak bir hacime kadar şişirilir. Bu implantlardan en popüler olanı Becker protezleridir. Bec-

ker protezleri ilk olarak 1984 yılında kullanılmaya başlamış ve tarif eden cerrahın adıyla anılmaktadır[12]. Bu protez birbiri ile iç içe geçirilmiş iki ayrı lümenden oluşmaktadır. Dış kısımda bulunan lümen silikon jel ile doludur ve iç lümen hacmi sabittir. İç taraftaki lümen boştur ve cerrah tarafından ameliyat esnasında, sonrasında serum fizyolojikle istenilen hacme ulaşıncaya kadar şişirilebilir. İçerisindeki silikon jel hacminin toplam protez hacmine oranının %25-%50 olduğu değişik tipte Becker protezler bulunmaktadır.

Operasyon sonrası yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra implant poliklinik şartlarında istenilen hacme ulaşılıncaya kadar düzenli aralıklarla şişirilir. İstenilen hacme ulaşıldığında doku genişleticiye bağlı tek taraflı sıvı akımına müsade eden eksternal port lokal anestezi altında küçük bir kesi ile girilerek çıkarılır ve rekonstrüksiyon tamamlanmış olur. Günümüzde portun doku genişleticiye entegre edildiği implantlarda bulunmaktadır. Entegre portlu doku genişleticilerde portun çıkarılması için ikinci bir müdahaleye gerek kalmaksızın rekonstrüksiyon implantın istenen hacime ulaşması ile tamamlanabilmektedir.

*Doku Genişletici İmplant ile Çift Aşamalı Rekonstrüksiyon*

Doku genişletici implant ile iki aşamalı rekonstrüksiyon endikasyonları doku genişletici implant ile tek aşamalı rekonstrüksiyon yöntemi ile aynıdır. Bu yöntem eşzamanlı uygulanıyorsa amaç cilt kılıfını radyoterapinin olumsuz etkilerinden korumaktır. Geç dönemde bu yöntemin kullanılmasındaki amaç doku genişletici implant ile yetersiz olan cilt kılıfını genişletmektir. İkinci seansta konulmuş olan doku genişletici kalıcı implant ile değiştirilir.

### Otolog Doku Ve İmplantların Kombine Kullanımı İle Rekonstrüksiyon

Meme rekonstrüksiyonunda kullanılacak otolog doku volümünün yetersiz olduğu durumlarda volüm eksikliği implant kullanımı ile giderilir. En önemli örnek latissimus dorsi kas - deri flebi ile birlikte implant kullanımıdır. Latissimus dorsi flebi aksiller bölgeden meme bölgesine hazırlanan tunelden geçirildikten sonra istenilen volümü elde etmek için flep altına implant yerleştirilerek rekonstrüksiyon tamamlanır.

### Otolog Doku ile Rekonstrüksiyon

İmplant ile rekonstrüksiyona göre daha doğal bir meme dokusu oluşturulabilmesi ve buna bağlı yüksek hasta memnuniyetine rağmen son yıllarda otolog doku ile onarım oranları düşmüştür[13-14]. Bunda en büyük etkenler, mikrocerrahi tecrübe gereksinimi, uzamış ameliyat süreleri, artmış hastane maliyetleridir.

Otolog doku ile rekonstrüksiyonda hazırlanan flep; orijinal kanlanması bozulmadan pediküllü olarak mastektomi bölgesine transfer edilebileceği gibi, uzak bir bölgede hazırlanıp mikrocerrahi yöntemler ile serbest flep olarak mastektomi bölgesine taşınabilir.

*Rekonstrüksiyonda Kullanılan Pediküllü Flepler*

**TRAM (Transvers Rektus Abdominis Kas - Deri Flebi)** Cilt, cilt altı doku, rektus fasyası ve kası superior epigastrik arter ve ven pediküllü olarak kaldırılıp, subkutan tünel içerisinden geçirilerek mastektomi sahasına transfer edilir. Burada flep meme dokusunu oluşturacak biçimde şekillendirilir. Abdominal bölgede yeterli dokusu olan hastalarda özellikle vücut kitle endeksi 30'un altında olan hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Daha önce abdominal cerrahi uygulanmış hastalarda ve obez hastalarda kontrendikedir. Postop dönemde abdominal bölgede laksite, zayıflık ve herni gelişimi riski mevcuttur[15].

**Latissimus Dorsi Flebi Torakodorsal** arter ve ven pediküllü olarak, sadece kas veya kas - deri flebi olacak şekilde kullanılabilir. Aksiller bölgeden mastektomi sahasına tünelize edilir. Çoğu zaman istenilen sonucu elde etmek için implant ile beraber kullanılması gerekmektedir. Komplikasyon gelişen implant ile rekonstrüksiyon vakalarında veya başarısız otolog rekonstrüksiyonlarda kurtarıcı flep niteliğindedir.

*Rekonstrüksiyonda Kullanılan Serbest Flepler*

**TRAM (Transvers Rektus Abdominis Kas - Deri Flebi)** Karın bölgesindeki deri, rektus fasyası ve kasının bir kısmı derin inferior epigastrik arter - ven pediküllü olarak kaldırılır. Mastektomi sahasında internal mammaryan damarlara veya torakodorsal damarlara anastomoz yapılarak flebin beslenmesi sağlanır.

**DIEP (Derin İnferior Epigastrik Arter Perforatör Flebi)** TRAM flep ile aynı deri ve deri altı dokuyu içeren bir flep olup farklı olarak rektus fasyası ve kası flebe dahil değildir. Deriyi besleyen bir veya iki damar (perforan damar) derin inferior epigastrik pediküle dek disseke edilir. Rektus kası ve fasyası korunduğundan TRAM flep sonrası görülebilen abdominal herni, zayıflık gibi deformiteler daha az gözlenmektedir[16].

**SIEA (Superfisiyal İnferior Epigastrik Arter Perforatör Flep)** DIEP flebi ile aynı abdominal dokuyu içermekte olup farklı olarak besleyici pedikül superfisiyal inferior epigastrik arterdir. Teknik olarak zor olması, populasyonun sadece %30'unda uygulanabilir olması en büyük dezavantajlarıdır[17].

**SGAP (Superior Gluteal Arter Perforatör Flebi)** Gluteal bölgenin üst kısmındaki deri ve deri altı dokuyu içeren perforatör fleptir. Yeterli abdominal dokusu ol-

mayan hastalarda kullanışlıdır. Donör alan izinin rahatlıkla iç çamaşırı içerisinde gizlenebilmesi avantajıdır. Teknik olarak hazırlanmasının zor olması ve siyatik sinirin hasarlanabilmesi dezavantajları olarak sayılabilir.

**IGAP (İnferior gluteal Arter Perforatör Flebi)** Gluteal bölgenin alt kısmındaki deri ve deri altı dokuyu içeren perforatör fleptir. Kullanım endikasyonları, avantaj ve dezavantajları SGAP ile aynıdır.

**Kullanılan Diğer Serbest Flepler** *Transvers Gracilis Perforatör Flebi*, gracilis kası üzerindeki medial uyluk bölgesi deri - deri altı dokusunu içeren medial sirkumfleks femoral damarlardan kanlanan perforatör fleptir. Torakodorsal Arter Perforatör Flebi, latissimus dorsi flebi ile aynı deri - deri altı dokuyu içeren torakodorsal damarlardan kanlanan perforatör fleptir.

### Otolog Yağ Enjeksiyonu İle Rekonstrüksiyon

Yağ enjeksiyonu; daha iyi kozmetik sonuçlar elde etmek için sıklıkla implant ile rekonstrüksiyonu tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Yağ dokusu metabolik olarak aktif bir doku olduğundan enjekte edilen yağ dokusundan salgılanan sitokin, hormon veya büyüme faktörlerinin onkolojik riski artıracağı tekrar kanser oluşumuna neden olabileceği öne sürülmüştür. Klinik olarak yapılan çalışmalarda yağ enjeksiyonunun onkolojik riski artırmadığı ortaya konmuştur[18-20]. Ayrıca enjekte edilen yağda gözlenen kalsifikasyonların mamografik takibi zorlaştıracağı düşünülse de, yağ enjeksiyonu sonrası gözlenen kalsifikasyonların kanser ile ilişkili olan kalsifikasyonlardan farklı olduğu ve deneyimli bir radyoloğun bunları ayırmada güçlük çekmeyeceği klinik çalışmalarla gösterilmiştir[21, 22]. Parsiyel meme defektlerinin onarımında, hastanın vücudundan ince kanüller yardımıyla alınan yağ santrifüje edildikten sonra özel kanüller ile defekt bölgesine enjekte edilmektedir. Total mastektomi sonrası rekonstrüksiyonda; mastektomi bölgesindeki cildi genişletecek, vakum ile negatif basınç oluşturan özel sutyenler kullanılmakta ve genişletilmiş cildin altına aralıklı seanslar halinde yağ enjeksiyonu yapılarak gerçekçi bir meme görüntüsü elde edilebilmektedir[23]. Yağ enjeksiyonu sonrasında gözlenebilecek komplikasyonlar kist oluşumu, yağ nekrozu, mikrokalsifikasyon, infeksiyon, palpabl nodül oluşumu ve kontür düzensizlikleri olup görülme sıklıkları %1 ile %7 arasında değişmektedir[24, 25].

## MEME BAŞI - AREOLA REKONSTRÜKSİYONU

Meme başı ve areola rekonstrüksiyonu için pek çok yöntem mevcuttur. En popüler meme başı rekonstrüksiyon yöntemleri C-V flep, Star flep ve Skate flep olup hepsi lokal random beslenme paternine sahip transpozisyon flepleri ile meme başının tekrar oluşturulması esasına dayanırlar. Karşı taraf meme başı büyük olan kadınlarda, bu meme başının bir kısmı rekonstrüksiyonda kullanılabilir. Meme başı projeksiyonunu sağlamada dolgu materyalleri veya kostal kartilaj kullanılabilmektedir[26, 27].

Areola rekonstrüksiyonunda dövme yoluyla yeni areolanın oluşturulması sık kullanılan bir yöntemdir[28]. Daha az sıklıkla karşı meme areolasından, uyluk medialinden veya labial bölgeden alınan tam kalınlıklı deri greftleri kullanılabilir.

## KARŞI MEMEYE YÖNELİK UYGULAMALAR

Mastektomi sonrası en az rekonstrüksiyon işlemi kadar önemli olan konulardan biri de, rekonstrükte edilen meme ile karşı memenin estetik uyumunun sağlanmasıdır. Karşı memenin simetrisi ile ilgili işlemler rekonstrüksiyon ile eşzamanlı veya sonrasında gerçekleştirilebilir. Küçük meme hacmine sahip kadınlarda simetriyi sağlamak için karşı memenin augmentasyonu, büyük meme hacmine sahip olanlarda ise redüksiyonu uygun seçeneklerdir. Pitotik memeye sahip olanlarda mastopeksi, mastopeksi ve augmentasyon cerrahisi simetri elde etmek için uygulanabilmektedir.

## KAYNAKLAR


(1) *Halsted WS. I. Ann Surg. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. 1894; 20: 497-555.*

(2) *Wilkins E, Cederna P, Lowery J, et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Plast Reconstr Surg 2000; 106 (6): 1014-125.*

(3) *Goldwyn RM. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1978; 61: 673-681. Epub 1978/05/01.*

(4) *Homsy A, Rüegg E, Montandon D, Vlastos G, Modarressi A, Pittet B. Breast Reconstruction: A Century of Controversies and Progress. Ann Plast Surg. 2018 Apr; 80 (4): 457-463.*

(5) *Shrady GF. A simple method of closing large operation wounds by sliding skin-flaps. Med Rec. 1893; 44: 717.19. Elsberg CA.*

(6) *The abdominal skin-flap in radical amputation of the breast. Ann Surg. 1915; 62: 678-678.2. Epub 1915/12/01.*

(7) *Kroll S., Breast Reconstruction with Autologous Tissue. 2000 Springer-Verlag New York, Inc.pages 1-7*

(8) *Lee GK, Sheckter CC. Breast Reconstruction Following Breast Cancer Treatment 2018. JAMA. 2018 Sep 25; 320 (12): 1277-1278.*

(9) *Hu E, Alderman AK. Breast reconstruction. Surg Clin North Am. 2007 Apr; 87 (2): 453-67*

(10) *Kronowitz, Steven J. M.D.; Hunt, Kelly K. M.D.; Kuerer, Henry M. M.D., et al. Delayed-Immediate Breast Reconstruction. Plastic & Reconstructive Surgery: May 2004 - Volume 113 - Issue 6 - pp 1617-1628.*

(11) *Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2017 Nov; 140 (5S Advances in Breast Reconstruction): 7S-13S.*

(12) *Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. Plast Reconstr Surg. 1984 Apr; 73 (4): 678-83.*

(13) *Hu ES, Pusic AL, Waljee JF, et al. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship period. Plast Reconstr Surg. 2009; 124: 1-8.*

(14) *Yueh JH, Slavin SA, Adesiyun T, et al. Patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction: a comparative evaluation of DIEP, TRAM, latissimus flap, and implant techniques. Plast Reconstr Surg. 2010; 125: 1585-1595.*

(15) *Dulin,W.A., Avila,R.A., Verheyden,C.N., etal. Evaluation of abdominal wall strength after TRAM flap surgery. Plast. Reconstr. Surg. 113: 1662, 2004.*

(16) *Blondeel, N., Vanderstraeten, G. G., Monstrey, S. J., et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. Br. J. Plast. Surg. 50: 322, 1997.*

(17) *Chevray, P. M. Breast reconstruction with superficial inferior epigastric artery flaps: A prospective comparison with TRAM and DIEP flaps. Plast. Reconstr. Surg. 114: 1077, 2004.*

(18) *Kamat P, Schweizer R, Kaenel P, et al. Human adipose-derived mesenchymal stromal cells may promote breast cancer progression and metastatic spread. Plast Reconstr Surg. 2015; 136: 76.*

(19) *Kaoutzanis C, Xin M, Ballard TNS, et al. Outcomes of autologous fat grafting following breast reconstruction in post-mastectomy patients. Plast Reconstr Surg. 2014; 134: 4S-1.*

(20) *Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, Fine NA. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. Plast Reconstr Surg. 2012; 130: 984.*

(21) *Rubin JP, Coon D, Zuley M, et al. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. Plast Reconstr Surg. 2012; 129: 1029.*

(22) *Parikh RP, Doren EL, Mooney B, Sun WV, Laronga C, Smith PD. Dif- ferentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat-grafted breasts: an imaging classification system to guide management. Plast Reconstr Surg. 2012; 130: 761.*

(23) *Khouri R, Del Vecchio D. Breast reconstruction and augmentation using preexpansion and autologous fat transplantation. Clin Plast Surg. 2009; 36: 269-280, viii.*

(24) *Largo RD, Tchang LAH, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014; 67: 437-448.*

(25) *Choi M, Small K, Levowitz C, Lee C, Fadl A, Karp NS. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2013; 131: 185.*

(26) *Panettiere, P., Marchetti, L., and Accorsi, D. Filler injection enhances the projection of the reconstructed nipple: An original easy technique. Aesthetic Plast. Surg. 29: 287, 2005.*

(27) *Guerra, A. B., Khoobehi, K., Metzinger, S. E., et al. New technique for nipple areola reconstruction: Arrow flap and rib cartilage graft for long-lasting nipple projection. Ann. Plast. Surg. 50: 31, 2003.*

(28) *Spear, S. L., and Arias, J. Long-term experience with nipple - areola tattooing. Ann. Plast. Surg. 35: 232, 1995.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# MEME KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Dr. Ayşe Altınok
*Acıbadem Maslak Hastanesi, Meme Hastalıkları Araştırma Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bölümü*

***Özet***

*Meme kanseri kadınlarda görülen en sık görülen malignitedir. Tanı konulduktan sonra hastalığın eradikasyonu için lokal ve sistemik tedaviler kombine bir şekilde kullanılır. Radyoterapi cerrahiyle birlikte lokal tedavi amacıyla kullanılır. Lokal kontrolün sağlanması ile, sağkalıma katkı sağlanır. Adjuvan radyoterapi kararı; tümörün evresine, histopatolojik özelliklerine, biyolojisine ve yapılan cerrahi operasyonun şekline göre verilir. Bu derlemede erken ve lokal ileri evre meme kanserinde yapılan radyoterapinin endikasyonları ve ışınlama sahaları anlatılacaktır.*

***Abstract***

*Breast cancer is the most common malignancy in women. After diagnosis, local and systemic treatments are used in combination for eradication of the disease. Radiotherapy is used together with surgery for local treatment. Providing local control contributes to the survival of the patient. Adjuvant radiotherapy decision is given according to the stage, histopathological characteristics, biology of the tumor and the type of the surgical operation performed. In this section, the indications of radiotherapy in early and locally advanced breast cancer and irradiation fields will be explained.*

## ERKEN EVRE İNVAZİV MEME KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

### Meme Koruyucu Cerrahi ve Radyoterapi

Erken evre meme kanserinde standart lokal tedavi, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve adjuvan radyoterapidir. MKC ve radyoterapinin sağkalım sonuçlarını mastekomiyle karşılaştıran altı randomize faz 3 çalışma vardır[1-6]. Bu çalışmaların kısa ve uzun dönem takiplerinde, lokal kontrol, hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) açısından, her iki tedavi şekli arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Lenf nodu tutulumu olmayan erken evre hastalarda MKC sonrası yapılan radyoterapide hedef volüm genellikle sadece memeyi kapsamaktadır. Sadece memenin ışınlandığı hastalarda radyoterapi dozu için standart yaklaşım, faz 3 randomize çalışmalarla değişmiştir[7-9]. Konvansiyonel şemanın yerini, hipofraksiyone şemalar almıştır. Hipofraksiyonasyon, günlük fraksiyon dozunun arttırılıp, toplam tedavi gün sayısının azaltılarak, konvansiyonel doza eş değer biyolojik dozun uygulanmasıdır. 15 veya 16 fraksiyonda uygulanan bu şemalar, hem tedavi süresinin hem de akut yan etkilerin azalması açısından avantajlıdır. ASTRO'nun 2018 kılavuzunda hipofraksiyone şemayla radyoterapisi yapılabilecek hastalar, evre, yaş ve sistemik kemoterapi alıp almamasından bağımsız olarak, periferik lenfatik eklenmeden sadece meme ışınlanacak grup olarak belirlenmiştir[10]. Tedavi süresinin 5 fraksiyona düşürüldüğü çalışmaların onkolojik sonuçları umut vaat etmekte, fakat henüz kozmetik sonuçları net değildir[11-12].

Yüksek riskli erken evre hastalarda radyoterapi sahasına lenfatiklerin eklenmesinin faydasını araştıran iki

önemli randomize çalışma vardır. Bunlardan MA-20 çalışmasında, MKC yapılmış erken evre nod negatif yüksek riskli hastalar ve lenf nodu pozitif hasta grupları dahil edilmiştir. SLNB ile lenf nodu pozitifliği saptanırsa level 1-2 aksiller diseksiyon eklenmiştir. Bu hastalar, sadece meme ışınlaması ile meme ve lenfatik ışınlama (Level 3, supraklaviküler ve mammaria interna) yapılan kollara randomize edilmişler ve çalışmanın 10 yıllık sonuçlarında HSK, lenfatik radyoterapi eklenen grupta istatistiki anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur[13]. Diğer randomize çalışmada ise nod negatif medial veya santral yerleşimli tümörler ile aksiller tutulumu 1-3 arası olan kadran yerleşimi önemli olmayan hastalar dahil edilmiştir. Sadece meme ışınlaması ile meme ve lenfatik ışınlama (supraklaviküler ve mammaria interna) yapılan kollara randomizasyon yapılmış ve lenfatik ışınlanmanın HSK, uzak metastazsız sağkalım ve GSK üzerine istatistiki anlamlı olumlu etkisi görülmüştür[14].

MKC sonrası, tümör nükslerinin %80'ni indeks kadranda ve yakın çevresinde ortaya çıkar. Bu bilgiden yola çıkılarak, MKC sonrası tüm memenin ışınlaması yerine sadece tümör loju ve yakın çevresinin ışınlanması söz konusu olabilir. Birçok farklı teknikle yapılan bu radyoterapi uygulaması, parsiyel meme ışınlaması olarak tanımlanır. Brakiterapi, eksternal ya da intraoperatif radyoterapi cihazları ile uygulanabilir[15-17]. Uygun hasta seçim kriterlerinin varlığında, lokal kontrol ve HSK oranlarının, tüm meme radyoterapisiyle eş değer olduğunu gösteren randomize çalışmalar vardır. Uygun hastanın seçilebilmesi için çeşitli kılavuzlar hazırlanmıştır. Bunlardan ASTRO'nun (American Society of Radiation Oncology) 2009'da ilk olarak yayınladığı ve 2017'de güncellediği konsensusuna göre, akselere parsiyel meme radyoterapisi yapılacak hastalarda aşağıdaki özelliklerin bir arada olması gerekmektedir[18];

- İnvaziv tümör varlığında; 50 yaş ve üzeri olmak, tümör çapının 2 cm'den küçük olması, östrojen reseptörünün pozitifliği, cerrahi sınırın en az 2 mm olması, aksiller lenf nodu tutulumunun ve lenfovasküler invazyonun olmaması.

- İntraduktal karsinoma in situ içinse; taramada tespit edilmiş en büyük çapı 2.5 cm'den küçük, düşük veya orta gradlı ve cerrahi sınırın en az 3 mm olması (Bu koşulların hepsi birlikte olmalıdır).

MKC sonrası, radyoterapinin eklenmediği durumlarda lokal nüks riski artmaktadır. Lokal nüks riskini belirleyen faktörler; yaş, tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu yaygın intraduktal hastalık, cerrahi sınır pozitifliği, sistemik tedavi uygulanıp uygulanmaması ve tümör biyolojisi olarak sayılabilir[19-23]. Tüm bu faktörler göz önünde tutularak nüks olasılığı çok düşük olan seçilmiş bir hasta grubunda radyoterapinin MKC sonrası uygulanmaması araştırılan bir konudur. Literatürde bu konuda yapılmış randomize faz 3 çalışmalara baktığımızda; 65 yaş üstü, T1N0 evre, histolojik gradı 1 veya 2 olan, östrojen reseptörü pozitif, cerrahi sınır negatif ve adjuvan endokrin tedavi uygulanan hastalarda lokal nüks oranları, radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan kollarda sırasıyla %1'e %7 olarak bulunmuştur[24-26]. İleri yaşlı ve düşük riskli hastalar da dahi, endokrin tedavi radyoterapiye alternatif olmamakta ve halen yüksek lokal nüks oranları izlenmektedir. Günümüzde yaşı ve risk faktörlerine bakılmaksızın tüm MKC yapılmış hastalara adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Ancak lokal kontrolde görülen bu fark kısa vadede sağkalım sonuçlarına yansımamıştır. Bu nedenle, hastanın komorbiditeleri, yaşam beklentisi ve sosyoekonomik durumu göz önünde tutularak, düşük riskli hastalarda radyoterapi kararı hasta bazında verilebilir.

Klinik olarak erken evre ve aksillası negatif hasta grubunda, aksillanın cerrahi değerlendirmesi için standart yaklaşım sentinel lenf bezi biyopsisidir (SLNB). SLNB'de intraoperatif olarak 1 veya 2 pozitif lenf nodu saptanırsa, diseksiyon yapılmadan bırakılabilir[27]. Bu durumda, aksiller tedavi için diseksiyon yerine lenf nodlarına radyoterapi uygulanmasının, lokal bölgesel kontrol ve sağkalım üzerine etkisi diseksiyon ile eşittir. Ayrıca diseksiyon yerine radyoterapi yapılması, lenf ödem riskini azaltır[28-29]. Diseksiyon yapılmış ve 1-3 lenf bezi pozitif saptanmış olgularda ise, level 1-2 aksillanın ışınlanması gerekmez. Bu olgularda diğer lenfatik bölgelerin (supraklaviküler ve internal mammarian lenf nodları) radyoterapi kararı negatif prediktif faktörlerin varlığına bağlıdır.

**Mastektomi Sonrası Radyoterapi**

Erken evre meme kanserinde basit mastektomi günümüzde tercih edilen bir cerrahi şekli değildir. Yine de uygulandığı bazı durumlarda adjuvan radyoterapi için hasta değerlendirilmelidir. T1-T2, N0 evre hastalarda postoperatif radyoterapi rutin olarak önerilmez. Ancak tümöre ve hastaya bağlı bazı faktörler lokal nüks riskini arttırmakta ve etkili sistemik tedavi alamayacak gruplarda radyoterapinin lokal kontrol üzerine etkisinden dolayı hasta bazında değerlendirme yapılmalıdır[30]. Örneğin; genç yaş, multifokalite, yüksek grad, lenfovasküler invazyon varlığı ve östrojen reseptörünün negatifliği gibi olumsuz prediktif faktörlerin birlikteliği, lokal nüks oranlarını, mastektomi sonrasında bile %15-20'lere çıkarmaktadır[31-33]. Bu faktörlerin birkaçının bir arada olduğu hastalar, cerrahi sınırın 2 mm ve altında olduğu olgular ve rezidü meme dokusu basit mastektomiye göre

çok daha fazla olan, deri ve meme başı koruyucu mastektomi uygulananlar postoperatif radyoterapi için değerlendirilmelidir.

## LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Lokal ileri evre meme kanserinin (T3-T4, N2, N3) günümüzdeki standart tedavi yaklaşımı; sırasıyla neoadjuvan sistemik tedavi, cerrahi, postoperatif radyoterapi ve gerekli ise endokrin veya sistemik tedavi ile devam etmektir. T1, T2 tümörlerde, aksiller lenf nodu 1-3 arası pozitif olan N1 grup hastalar, lokal ileri grupta sayılmasa da, aksiller diseksiyondan kaçınmak için, tedaviye sistemik kemoterapi ile başlanması tercih edilmektedir. Ayrıca, üçlü negatif ve Her-2 pozitif biyolojiye sahip hastalarda, sistemik tedavi ile tedaviye başlanması, patolojik tam yanıt sağlanması durumunda, sağkalım üzerine olumlu etki oluşturacağından, bu iki grup tümörde evreden bağımsız olarak, tedaviye neoadjuvan kemoterapi ile başlanabilir.

Lokal ileri meme kanseri tanısı konmuş hastalarda adjuvan radyoterapinin lokal kontrole ve sağkalıma katkısı vardır[34]. N1 bile olsa aksiller lenf bezi metastazı olan hastalarda, cerrahi tipinden bağımsız olarak postoperatif radyoterapinin sağkalım katkısı gösterilmiştir[35]. Radyoterapi sahaları ve uygulanacak dozlar ise, tanı anında hastalığın yaygınlığına, memeye ve aksillaya uygulanan cerrahi tipine ve nihai patoloji raporuna göre değişkenlik gösterir.

Memeye yönelik cerrahide MKC seçilmiş ise, tüm meme ışınlandıktan sonra lokal kontrolü arttırmak için tümör yatağına ek doz (boost) uygulaması yapılmaktadır. Bu uygulama erken evre tümörlerde olduğu gibi, 50 yaş altı tüm hastalara, 50 yaş üstü olanlarda histolojik gradı 3 olan olgulara önerilmektedir[36]. Son yıllarda, Her2-pozitif ve tam yanıt elde edilmiş gruplarda ek dozun lokal kontrol üzerine katkısının olmadığını gösteren çalışmalar vardır[37]. Fakat halen standardı değiştirmemiştir. Mastektomi yapılmış ise tüm göğüs duvarının ışınlanması ve cilt nüksü açısından yüksek riskli gruplarda bolus uygulanması önerilmektedir. Son yıllarda kozmetik iyileştirmeyi sağlamak için cerrahide, basit mastektomi yerine rekonstrüksiyonlar tercih edilmektedir. Radyoterapi, rekonstrüksiyon yapılmış dokuda bazı komplikasyonları arttırıp, kozmetik sonucu olumsuz etkileyebilir. Literatürde hem otolog hem silikon rekonstrüksiyon serilerinde, radyoterapi ile komplikasyonların artma olasılığı %10 ile %20 arasındadır. Detaylı bakıldığında kozmetik açıdan otolog rekonstrüksiyonların radyoterapiden daha az etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır[38]. Silikon implant yerleştirilecek hastalarda, ekspanderın ışınlanmasının revizyon cerrahi olasılığını arttırdığı göz önünde tutulmalı veya tek seansta kalıcı implant konulmalı, ya da iki seanslık cerrahi tercih edilecekse radyoterapi öncesi kalıcı implant yerleştirilmelidir[39-40]. Rekonstrüksiyonu olan hastalarda radyoterapi planlamasında, cilt ve silikon etrafında hot spot oluşumundan kaçınılmalı, akut cilt reaksiyonlarının uzun dönemde kozmesisi olumsuz etkileyeceği akılda tutularak gereksiz bolus kullanılmamalıdır[41].

Sistemik tedavi sonrası SLNB'nin negatifleşmesi durumunda aksiller küraj yapılmasına gerek yoktur. Tanı anında lenf nodu pozitif hastalarda, SLNB ile tam yanıt saptandığında, radyoterapi sahasına meme/göğüs duvarının yanında, her üç seviye lenf nodları eklenmelidir. Aksiller diseksiyon yapılmışsa, yanıt derecesi, tutulu lenf bezi sayısı ve ekstrakapsüler invazyon gibi faktörler göz önüne alınarak sadece seviye 3 lenf nodu bölgesi radyoterapi sahasına dahil edilebilir. Ancak N2-N3 hastalık sebat ediyorsa, aksiller cerrahi tipinden bağımsız olarak yine tüm aksiller seviye lenf nodları tedavi edilir. Supraklaviküler bölge ve mammaria interna (Mİ) lenf bezleri yanıttan bağımsız olarak, başlangıçta N2/N3 hastalığı olanlarda radyoterapi sahasına eklenmelidir.

Tanı anında, aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda izole supraklaviküler lenf nodu tutulumu veya nüksü çok nadirdir. Fakat, yoğun aksiller tutulumda (N2 evre) veya histolojik gradın yüksek olduğu tümörlerde, supraklaviküler lenf nodu metastazlarının görülme olasılığı %20'dir. Lokal ileri meme kanserinde, göğüs duvarı ve aksilladan sonra bölgesel nükslerin görüldüğü 3. bölgedir[42]. Bu nedenle, aksilla pozitif hastalarda, diğer risk faktörleri de değerlendirilerek supraklaviküler bölge radyoterapi alanına dahil edilmelidir.

İzole Mİ lenf nodu nüksü çok nadir görülmesine karşın (<%1), iç, orta ve alt kadran yerleşimli tümörlerde, tümörün çapı ve aksiller lenf nodu pozitifliğiyle doğru orantılı olarak Mİ lenf nodlarında tutulum olasılığı artar. Prognozu tek başına olumsuz etkiler. Randomize prospektif çalışmalarda, yüksek riskli nod negatif hastalarda, N2 evrede ve orta/ iç kadran yerleşimli tümörlerde, Mİ lenf nodlarının ışınlanmasının hem lokal bölgesel kontrole hem de sağkalıma fayda sağladığı gösterilmiştir[13-14]. Radyoterapi sahasının genişlemesinin, toksisiteyi de arttıracağı akılda tutularak, hasta özelinde seçim yapılmalıdır.

**KAYNAKLAR**


(1) *Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347 (16): 1233-1241.*

(2) *van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (14): 1143-1150*

(3) *Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347 (16): 1227- 1232.*

(4) *van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1992 (11): 15-18.362.*

(5) *Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of lifetable analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992 (11): 19-25.363.*

(6) *Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333 (22): 1456-1461.364.*

(7) *Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008; 9 (4): 331-341.*

(8) *Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008; 371 (9618): 1098-1107.*

(9) *Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362 (6): 513-520.*

(10) *Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Practical Radiation Oncology (2018) 8, 145-152*

(11) *Brunt AM, Haviland JS, Sydenham MA, Wheatley DA, Bliss J, Yarnold J et al. FAST Phase III RCT of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: 10-Year Results (CRUKE/04/015). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 102; (5), 1603-1604.*

(12) *Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Published Online April 28, 2020*

(13) *Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015; 373 (4): 307-316.*

(14) *Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N Engl J Med 2015; 373 (4): 317-327.*

(15) *Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1269-77.*

(16) *Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al, on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014; 383: 603-13.*

(17) *Wilkinson JB, Beitsch PD, Shah C, et al. Evaluation of current consensus statement recommendations for accelerated partial breast irradiation: a pooled analysis of William Beaumont Hospital and American Society of Breast Surgeon Mammo-Site Registry Trial Data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85: 1179-85.*

(18) *Candace Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evi-*

*denceBased Consensus Statement. Practical Radiation Oncology (2017) 7, 73-79*

*(19) Vicini FA, Recht A, Abner A, et al. Recurrence in the breast following conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1992 (11): 33-39.*

*(20) DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE, et al. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53 (3): 680-686.*

*(21) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20 (20): 4141-4149.*

*(22) Clarke DH, Martinez AA. Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists, and radiation and medical oncologists. J Clin Oncol 1992; 10 (3): 474-483.*

*(23) Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. J Clin Oncol 2011; 29 (21): 2852-2858.*

*(24) Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351 (10): 971-977.*

*(25) Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351 (10): 963-970.*

*(26) Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Mar; 16 (3): 266-73*

*(27) Galimberti V, Cole BF, Zurrida S,Veronesi P, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases.Lancet Oncol 2013; 14 (4): 297-305.*

*(28) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 noninferiority trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1303-1310.*

*(29) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 927-933.*

*(30) Altınok A, Gürsel B, Ergen ŞA et al. Postmastectomy Radiotherapy Decision for Patients without Lymph Node Metastases: Turkish Radiation Oncology Society Breast Cancer Working Group. Turk J Oncol 2019; 34 (3): 168-73*

*(31) Wang J, Shi M, Ling R et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: A prospective randomized controlled multi-center trial. Radiation Oncology (2011). 100, 200-204;*

*(32) Buchholz TA, Katz A, Storm EA et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 880-888.*

*(33) Truong PT, Yong CM, Abnousi F et al. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy. J Am Coll Surg 2005; 200 (6): 912-21.*

*(34) -Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the eastern cooperative oncology group. Cancer 1997; 79 (6): 1138-1149.*

*(35) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014; 383 (9935): 2127-35.*

*(36) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007; 25 (22): 3259-65.*

*(37) Abi Jaoude J, Kayali M, de Azambuja E et al. De-intensifying Radiation Therapy in HER-2 Positive Breast Cancer: To Boost or Not to Boost? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Nov 15; 108 (4): 1040-1046.*

*(38) Jagsi R, Momoh AO, Qi J et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. J Natl Cancer Inst. 2018 Feb 1; 110 (2): 157-65.*

*(39) Nava MB, Pennati AE, Lozza L et al. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. Plast Reconstr Surg. 2011 Aug; 128 (2): 353-9.*

*(40) Berbers J, van Baardwijk A, Houben R et al. 'Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?' A systematic review of the literature. Eur J Cancer. 2014 Nov; 50 (16): 2752-62.*

*(41) Chang JS, Song SY, Oh JH, Lew DH, Roh TS, Kim SY, Keum KC, Lee DW, Kim YB. Influence of Radiation Dose to Reconstructed Breast Following Mastectomy on Complication in Breast Cancer Patients Undergoing Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction. Front Oncol. 2019 Apr 9; 9:243.*

*(42) Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1689-1700.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER2 NEGATİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN SİSTEMİK KEMOTERAPİ: KİME VE NASIL VERİLMELİDİR?

Dr. Mutlu Doğan

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, BÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

***Özet***

*Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. HER2 negatif luminal tip (luminal A, luminal B- HER2 negatif) meme kanseri diğer alttiplere göre daha iyi prognozludur. Bu hastaların adjuvan tedavisinde endokrin tedavi esas olup bazı hastalara kemoterapi eklenmesi gerekebilir. HER2 negatif luminal tip meme kanserinde adjuvan kemoterapi için 'en uygun' adayların belirlenmesinde klinik ve patolojik özelliklerin yanı sıra çoklu gen testleri kullanılır.*

***Abstract***

*Breast cancer is the most common cancer in females. HER2 negative luminal type (luminal A-like, luminal B like- HER2 negative) breast cancer has more favorable prognosis. Endocrine therapy is the cornerstone in adjuvant treatment of these patients, however some of them need additional chemotherapy as adjuvant setting. Multi-gene assays besides clinicopathological features are used to determine 'best candidates' for adjuvant chemotherapy in HER2 negative luminal breast cancer.*

Meme kanseri alttipleri farklı moleküler özellikleri nedeniyle farklı biyolojik davranışlar sergiler. Tümörün immünohistokimyasal özellikleri [özellikle östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), human epidermal büyüme faktörü-2 (HER2, cerb-B2, erbB2)] hem prognostik hem prediktif önem taşır.

## Luminal Tip Meme Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörler

Luminal tip (ER+) meme kanserli hastalar genel olarak iyi prognoza sahip iken prognoz ve tedavi yanıtları kendi içinde farklılık gösterebilir. Burada ER pozitifliğinin yanı sıra diğer tümör özellikleri (PR, HER2, Ki-67 proliferasyon indeksi, grad, tümör boyutu, aksilla lenf nodu durumu, lenfovasküler invazyon vb) ve hasta özellikleri [yaş, komorbid hastalıklar, ECOG-performans skoru (ECOG-PS) vb] önemli rol oynar.

Klinik olarak yaş önemlidir, ancak özellikle tedavi toleransı açısından hastanın takvim yaşından ziyade biyolojik yaşı, komorbid hastalıkları ve ECOG-PS daha önemlidir. Yine, perinöral invazyon ve/veya lenfovasküler invazyon adjuvan tedavi şekillendirilirken göz önünde bulundurulabilir, fakat bunlar tek başına adjuvan tedavi kararı verdiren ana faktörler değildir. Prat ve ark, luminal A ve Luminal B-HER2 negatif alttiplerin ayrımında PR'nin önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir[1]. *'St Gallen International Breast Cancer Conference (2013)'* konsensusunda luminal tip meme kanserinde PR ve Ki-67 durumunun önemi vurgulanarak luminal tip meme kanseri luminal A alttip (ER +, PR+, HER2-, ki67 düşük), luminal B- HER2 negatif alttip (ER+, PR negatif/düşük ve/veya Ki- 67 yüksek) ve luminal B- HER2 pozitif alttip (ER+, PR negatif/düşük/yüksek, Ki-67 düşük/yüksek) olarak değerlendirilmişti[2]. Luminal tip me-

me kanserinde PR ve Ki-67 proliferasyon indeksinin prognostik önemi gösterilmiş olup, PR'nin özellikle luminal A alttipte bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir[1, 3, 4]. Yapılan çalışmalarda luminal B-HER2 negatif alttipte PR ve Ki-67 eşik değerleri için farklı değerler öne sürülmüştür. Ono ve ark'ın luminal A ve luminal B- HER2 negatif meme kanserinde PR (%10, %20, %30) ve Ki-67 (%10, %14, %20) eşik değerlerini araştırdıkları çalışmada PR eşik değerinden bağımsız olarak Ki-67 eşik değerinin %20 olması durumunda PR ve Ki-67 arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p< 0.01$, $p<0.001$, p: 0.003)[3]. O halde, hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif (luminal A, luminal B- HER2 negatif) meme kanserinde özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi planı yapılırken diğer faktörlerin yanı sıra PR ve Ki-67 durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.

### Hormon Reseptörü Pozitif HER2 Negatif (Luminal A, Luminal B- HER2 Negatif) Hastalıkta Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan tedavinin amacı; primer tedaviden sonra nüks açısından yüksek riskli olan hastalarda nüks riskini azaltmaktır. Luminal tip meme kanserinin adjuvan tedavisinde endokrin tedavi esas olup *'yüksek riskli'* hastalarda adjuvan kemoterapi eklenmesi gündeme gelir. Luminal B- HER2 pozitif alttipte HER2 pozitifliği hastayı doğrudan yüksek risk grubuna sokarak nod durumundan bağımsız olarak T1b (>5 mm) tümörden itibaren anti-HER2 tedavi içeren adjuvan tedaviler gündeme gelir. Bu yüzden, luminal B- HER2 pozitif alttipi diğer iki luminal alttipten (luminal A, luminal B- HER2 negatif) ayrı tutmak gerekir.

Luminal A alttipi en iyi prognostik altgrup olmasına rağmen luminal A ve luminal B-HER2 negatif alttipte *'seçilmiş'* vakalarda adjuvan endokrin tedaviye adjuvan kemoterapi eklenmesi önerilir. Adjuvan kemoterapiden fayda görmesi beklenen *'yüksek riskli'* hastalar klinikopatolojik özelliklere ve genomik analizlere göre belirlenebilir. Yine, bu alanda geliştirilmiş bazı nomogramlar ve risk hesaplanmasında yardımcı olan bilgisayar programları da vardır[5-9].

Günümüzde nod pozitif meme kanserinde (özellikle N2-N3) neoadjuvan tedavi altın standart olduğu için bu hastalarda adjuvan *'kemoterapi'* uygulanması çok gündeme gelmemektedir. Luminal A ve luminal B-HER2 negatif alttipte doğrudan cerrahi uygulanmış olup postoperatif patolojide pN0 / pN1mi (<2mm metastaz) olanlarda hatta pN1 hastalıkta dahi adjuvan kemoterapi kararı verirken klinik ve genomik olarak risk değerlendirmesi yapılması, *'yüksek risk'* grubunda olanlara adjuvan kemoterapi eklenmesi önerilirken, düşük risk grubundakilerde adjuvan tedavi olarak sadece endokrin tedavinin yeterli olabileceği bildirilmiştir[10-12]. Nod pozitif (1-3 lenf nodu pozitif) hastaların bir kısmı da düşük risk grubunda değerlendirilirse bu hastalar olası kemoterapi toksisitesinden korunmuş olur. Burada klinik ve genomik olarak diskordans olan grupta, yani klinik ve genomik olarak birinde yüksek risk grubunda iken diğerinde düşük risk grubunda olanlarda adjuvan tedaviye kemoterapi eklenmesi tartışmalıdır. Özellikle bu gruptaki hastalarda yapılan değerlendirmeler aşağıda daha detaylı olarak tartışılmıştır.

### Hormon Reseptörü Pozitif HER2 Negatif (Luminal A, Luminal B- HER2 Negatif) Hastalıkta Rekürrens Riskinin Belirlenmesi

#### A- Çoklu Gen Testleri

Çoklu gen testleri; 21-gen testi (OncotypeDX), 70-gen testi (MammaPrint), 50-gen testi (PAM50), 12-gen testi (EndoPredict) ve Meme Kanseri İndeks (BCI; Breast Cancer Index) testidir.

***21-Gen Testi (OncotypeDX):*** 21-gen testi ile nüks riskini belirlemek için Rekürrens Skoru (RS) hesaplanır, bu skora göre nüks riski ve bununla ilişkili olarak da adjuvan endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesinin olası katkısı değerlendirilir. T1b-2N0M0 (tümör boyutu (0,5-5 cm), nod negatif) tümörlerde düşük RS (0-10) olması durumunda adjuvan tedavide sadece endokrin tedavi yeterlidir[13]. TAILORx çalışmasında 21-gen testine göre RS yüksek (> 31) olanların adjuvan kemoterapiden mutlak fayda göreceği bildirilirken orta risk (RS: 11-30) grubunun oldukça heterojen olduğu görülmüştür[14]. On bin iki yüz elli üç hastanın değerlendirildiği TAILORx çalışmasının güncellenmiş verilerinde orta risk grubu (RS: 11-25) postmenapozal hastalarda 9-yıllık hastalıksız sağkalım (DFS; %83,3 vs %84,3) ve genel sağkalım (OS; %93,9 vs %93,8) oranlarının adjuvan endokrin tedaviye kemoterapi eklenen ve eklenmeyenlerde benzer olduğu bildirilmiştir[14, 15]. Ancak, altgrup analizinde RS (16-25) olan genç (<50 yaş) hastalarda adjuvan tedaviye kemoterapi eklenmesiyle invaziv hastalıksız sağkalım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p: 0,004)[15].

Nod pozitif hastalıkta yüksek RS (RS >31) olanlarda adjuvan kemoterapi katkısı bilinmesine rağmen bazı çalışmalarda N1 hastalıkta nod pozitifliğine rağmen düşük RS olan hastalarda adjuvan kemoterapinin ek katkısı gösterilememiştir[16]. Düşük RS için farklı eşik değerler alınarak yapılan çalışmalardan West German Plan B çalışmasında eşik değer 11 (RS <11) olarak alınırken bir kayıt çalışmasının altgrup analizinde eşik değer 18 (RS

<18) olarak alındığında hastalara adjuvan kemoterapi eklenmesinin rekürrens riskini azaltmada katkısı olmadığı gösterilmiştir[11,12]. O halde, genomik ve/veya klinik değerlendirmelerle sınırlı sayıda lenf nodu nodu tutulumu olan hastalıkta dahi seçilmiş bir altgrup adjuvan kemoterapi vermeksizin sadece endokrin tedaviyle takip edilebilir, böylece hasta olası kemoterapi toksisitesinden de korunmuş olur. Ancak, nod pozitif hastalarda adjuvan kemoterapi eklenmeyecek olan 'ideal' olan altgrubun belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Southwest Oncology Group (SWOG) S1007 RxPONDER çalışmasında sınırlı sayıda (1-3 lenf nodu) lenf nodu tutulumu olup düşük RS (<25) olan hastalarda adjuvan kemoterapi katkısı araştırılmakta olup çalışma henuz sonuçlanmamıştır[16].

***70-Gen Testi (MammaPrint):*** 70-gen testinin nüks riskini değerlendirmedeki etkinliğinin araştırıldığı MINDACT çalışmasında nod negatif hastaların yanı sıra %31 oranında sınırlı sayıda lenf nodu (1-3 lenf nodu) tutulumu olan hastalar dahil edilmiştir[17]. MINDACT çalışmasında hem genomik hem de klinik (*'Adjuvant! Online'* programı ile) olarak risk değerlendirmesi yapılarak hastalar yüksek grubu (Ky/Gy; klinik ve genomik yüksek risk grubu), düşük risk grubu (Kd/Gd; klinik ve genomik düşük risk grubu) ve klinik/genomik diskordan grup (Ky/Gd, Kd/Gy) olarak üç altgrupta değerlendirilmiştir. Düşük risk grubuna sadece adjuvan endokrin tedavi verilirken yüksek risk grubuna adjuvan endokrin tedavi ve kemoterapi verilmiştir. Klinik ve genomik olarak diskordan grup (Ky/Gd, Kd/Gy) adjuvan endokrin tedavi ve adjuvan endokrin tedaviyle birlikte kemoterapi kollarına randomize edilmiş olup 5 yıllık takip sonuçları 2016'da yayınlanmıştı[17]. Klinik olarak yüksek risk grubunda [T2N0-1(grad1-2), T1c-2N0-1(grad 3)] tümörler için tümör boyutu (>3cm) iken genomik olarak düşük risk grubunda olanlarda adjuvan endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesinin uzak metastaz riskinde %28 oranında azalma sağladığı (5-yıllık DMFS %95,9 ve %94,4; HR: 0,78) ancak Kd/Gy risk grubunda olanlarda uzak metastazsız sağkalım açısından iki kol arasında anlamlı fark izlenmemiştir (5-yıllık DMFS %95,8 ve %95; HR: 1,17)[17]. Yine, Ky/Gd risk grubunda olan hastaların altgrup analizinde adjuvan kemoterapi eklenenlerde 5-yıllık DMFS oranları nod negatif hastalar için % 95,7 iken nod pozitif (1-3 lenf nodu) olanlar için %96,3 olarak hesaplanmıştır[17]. Sekiz yıllık uzun takip sonuçları ASCO 2020'de sunulduğunda Ky/Gd risk grubunda olan hastalarda adjuvan kemoterapi eklenmesinin uzak metastazsız sağkalım mutlak katkısının daha da belirginleştiği bildirilmiştir (8-yıllık DMFS %92 ve %89,4)[24]. Yine, güncellenmiş sonuçlarda TAILORx çalışmasında olduğu gibi yaşa göre bir altgrup analizi yapıldığında klinik olarak yüksek genomik olarak düşük risk grubunda olan genç (<50 yaş) hastalarda adjuvan kemoterapi katkısının daha belirgin olduğu (8-yıllık DMFS %93,6 ve %88,6), 50 yaş üzeri hastalarda uzak metastazsız sağkalım açısından arada bir fark olmadığı görülmüştür (8-yıllık DMFS %90,2 ve %90)[18].

***50-Gen Testi (PAM50, Prosigna):*** PAM50 testinde diğerlerinden farklı olarak intrinsik moleküler subtipler (luminal A, Luminal B, bazal, HER2 pozitif, normal benzeri) göz önünde bulundurularak rekürrens riski skoru (ROR; *'Risk of Recurrence Score'*) hesaplanır ve hastalar risk gruplarına (düşük/orta/yüksek) ayrılır. Danimarka Meme Kanseri Grubu'nun yaptığı bir çalışmada medyan 9,2 yıllık takip sonunda 2558 hormon reseptörü pozitif HER2 negatif (nod pozitif hastalık, n:1395) meme kanserli hastanın parafin bloklarında PAM50 testi ile ROR değerlendirilmiştir[19]. Nod pozitif (1-3 lenf nodu pozitif) hastaların %26'sında ROR düşük bulunmuştur. 10-yıllık uzak rekürrens (10y-DR) riski ROR düşük olan hastalarda nod durumundan bağımsız olarak düşük bulunmuştur (nod negatif hastalar için %5, nod pozitif hastalar için %3.5). Burada, rekürrens riskini öngörmede sınırlı sayıda nod pozitif hastalıkta dahi ROR'un önemi gösterilmiştir. Aynı grubun meme kanseri histopatolojik alttipine göre yaptığı değerlendirmede, ROR düşük olan grupta 10y-DR riski invaziv lobuler kanser (ILC) için %7,7 iken invaziv duktal kanser (IDC) için %3,5 olarak bildirilirken orta ROR altgrubunda 10y-DR riski ILC için %18, IDC için %9,7 olarak raporlanmıştır. Histopatolojik alttipten bağımsız olarak prognoz beklenildiği üzere luminal B tipte daha kötü saptanmıştır [*ILC*; HR: 1, 89, p:0.04; IDC; HR: 3, 18, p<0.0001][20]. Yine, diğer testlerde olduğu gibi burada da orta risk grubundaki hastaların adjuvan tedavisinin planması düşük ve yüksek risk gruplarındakine göre daha zordur. Son yıllarda, 50-gen testine onkogenezde rol oynayan farklı genlerin (13-hipoksi ilişkili gen testi gibi) mRNA'larının eklenmesiyle uzun dönem risklerinin değerlendirilmesine katkı sağlanabileceği bildirilmiştir[21].

***12-Gen Testi (EndoPredict):*** Günlük pratikte sık kullanılan bir test olmayıp bu testin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda yine nod negatif hastaların yanı sıra sınırlı sayıda lenf nodu (1-3 lenf nodu) tutulumu olan hastalarda relaps riski düşük olanlarda adjuvan endokrin tedavinin yeterli olabileceği bildirilmiştir[22,23].

***Breast Cancer Index (BCI):*** *'HOXB13/IL7BR ekspresyon oranı (H:I oranı)'* ile *'Moleküler Grad İndeksi (MGI)'* kombinasyonu içeren bir testtir. Diğer testlerde olduğu gibi hastanın rekürrens riskinin değerlendirilerek adjuvan tedavinin şekillendirilmesine yardımcı olur[24].

Hormon reseptörü pozitif nod negatif tümör boyutu 5cm'den küçük olan tümörlerde risk değerlendirmesinde yardımcı bir test iken nod pozitif hastalarda verisi kısıtlıdır. Günlük pratikte çok yer edinememiştir.

**B- Nomogramlar**

Meme kanserinde rekürrens riskinin değerlendirilmesinde çoklu gen testlerinin yanı sıra klinik ve/veya patolojik özellikler göz önünde bulundurularak bazı bilgisayar programları ve nomogramlar geliştirilmiştir[5-9]. Çoklu gen testleri yapılamayan ve klinik olarak rekürrens riski tam olarak değerlendirilemeyen hastalarda adjuvan endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesi kararını verirken özellikle bazı çoklu gen testleriyle korelasyonu değerlendirilmiş olan nomogramlar hastanın ilgili testte olası rekürrens skorunu öngörmede yardımcı olabilir[9].

***Hormon Reseptörü Pozitif HER2 Negatif (Luminal A, Luminal B- HER2 Negatif) Hastalıkta Çoklu Gen Testlerinin Klinik Pratikte Kullanımı***

Nod negatif ve boyutu küçük olan tümörlerde (T1aN0M0, tümör <5mm) uygun lokal tedavi sonrası adjuvan endokrin tedavi tek başına yeterlidir. Düşük gradlı (grad 1) ve tümör boyutu (5-10 mm) olanlarda da tek başına endokrin tedavi düşünülebilir. Yine, nod negatif ve tümör boyutu (0,5-5cm) olan hastalarda yapılabiliyorsa çoklu gen testi yapılarak adjuvan kemoterapiye karar verilmesi önerilir[25]. Genç (<50 yaş) ve OncotypeDx-RS(16-25) olan hastalarda adjuvan kemoterapi katkısının daha belirgin olduğunu unutmamak gerekir. Yine, benzer olarak MINDACT çalışmasının uzun dönem takip sonuçları klinik olarak yüksek genomik olarak düşük risk grubunda olan hastalardan özellikle genç (<50 yaş) olanlarda adjuvan kemoterapinin uzak rekürrenssiz sağkalım katkısının daha belirgin olduğunu desteklemiştir. NCCN Rehberi (version 6.2020) nod negatif HER2 negatif luminal tip hastalarda 21-gen testini (OncotypeDx) ve 70-gen testini (MammaPrint) kategori 1 düzeyinde önerirken sınırlı sayıda lenf nodu (1-3 lenf nodu) tutulumu olanlarda sadece 70-gen testini (MammaPrint) kategori 1 olarak önermektedir. Diğer çoklu gen testleri kategori 2A düzeyinde önerilmektedir[25].

Sonuç olarak, HER2 negatif luminal tip meme kanserinde (T1c-2, N0-1) adjuvan tedaviyi şekillendirirken klinik ve patolojik özelliklerin yanı sıra yapılabiliyorsa çoklu gen testleri yapılmalıdır. Çoklu gen testleri adjuvan kemoterapiden fayda görecek hastaların belirlenmesinde oldukça önemlidir. Klinik olarak yüksek riskli hastalarda çoklu gen testleri (özellikle OncotypeDx ve MammaPrint) ile genomik risk grubu belirlenerek adjuvan kemoterapi eklenecek hastalar belirlenirken bir taraftan da lenf nodu (1-3 lenf nodu) pozitif olsa bile bazı hastaların gereksiz kemoterapi toksisitesinden korunabileceğini unutmamak gerekir. Burada, sınırlı nodal tutulumu (N1mi, 1-3 lenf nodu pozitif) olan hastalarda çoklu gen testlerinden sadece 70-gen testinin kategori 1 düzeyinde kanıtı olduğu ve bu hastalarda karar verirken daha dikkatli olunması gerektiği göz ardı edilmemelidir. MINDACT çalışmasında sınırlı nodal tutulumu olan grupta Ky/Gd risk grubunda olanlarda adjuvan kemoterapi eklenmesi uzak rekurrenssiz sağkalım sonuçlarını değiştirmediği için bu hastalarda da tıpkı nod negatif olanlardaki gibi adjuvan tedavide sadece endokrin tedavi yeterli olabilir. Sınırlı nodal tutulumu olan hastalarda da adjuvan kemoterapi kararında OncotypeDx RS'nin yerinin araştırıldığı RxPONDER çalışmasının sonuçları beklenmektedir. OncotypeDx (RS: 16-25) ve MammaPrint (Ky/Gd) olan özellikle genç (<50 yaş) hastalarda adjuvan kemoterapi katkısının daha belirgin olduğu unutulmamalıdır. Yine, klinik pratikte özellikle çoklu gen testlerinin yapılamadığı durumlarda bu alanda geliştirilmiş olan nomogramlar yardımcı olabilir. Ancak, adjuvan kemoterapi kararında özellikle klinik ve patolojik özelliklerin önemli olduğu, çoklu gen testi yapılamayan ve yapıldığında dahi arada kalınan vakalarda hasta ile görüşerek hasta bazında karar verilmesinin en doğru yaklaşım olduğu unutulmamalıdır.

**KAYNAKLAR**


(1) *Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 203-9.*

(2) *Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. Breast Care 2013; 8: 102-109.*

(3) *Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Expression in Estrogen-Receptor Positive, HER2-Negative, Node-Negative Invasive Breast Cancer With a Low Ki-67 Labeling Index. Clin Breast Cancer 2017; 17: 41-47.*

(4) *Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736-50.*

(5) *Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Caroline H Speers, Andrew J Coldman, Brian D Norris, Greg*

*J Davis, Stephen K Chia, Karen A Gelmon. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 2716-25.*

*(6) Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to asist in making decisions about adjuvant therapy with early breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 980-91.*

*(7) Orucevic A, Bell JL, King M, McNabb AP, Heidel RE. Nomogram update based on TAILORx clinical trial results - Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted using clinicopathological data. Breast 2019; 46: 116-25.*

*(8) www.adjuvantonline.com.*

*(9) https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/.*

*(10) NCCN Guidelines Version 6.2020, Invasive Breast Cancer, BINV 9-10, sayfa 23-24.*

*(11) Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. Breast Cancer Res Traet 2017; 165: 573-83.*

*(12) Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. (Clinical outcomes in ER HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry) AND Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. NPJ Breast Cancer 2017; 3: 32-38.*

*(13) Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26: 721-8.*

*(14) Sparano J, Gray RJ, Wood WJ, Makower DF, et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor positive HER2 negative node negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrens score [Abstract]. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl; abstr LBA1) .*

*(15) Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2018; 379: 11-21.*

*(16) Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2019; 11: 55-65.*

*(17) Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 717-29.*

*(18) Cardosa F, van't Veer LJ, Poncet C, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients [Abstract]. J Clin Oncol 2020; 38 (suppl; abstr 506).*

*(19) Lænkholm AV, Jensen MJ, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 735-40.*

*(20) Lænkholm AV, Jensen MJ, Eriksen JO, et al. Population-based Study of Prosigna-PAM50 and Outcome Among Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive and HER2-negative Operable Invasive Lobular or Ductal Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2020; 20: e423-32.*

*(21) Pu M, Messer K, Davies SR, et al. Research based PAM50 signature and long term breast cancer survival. Breast Cancer Research and Treatment 2020; 179: 197–206.*

*(22) Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for Estrogen Receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018; 4: 5445-53.*

*(23) Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17: 6012-20.*

*(24) Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell 2004; 5: 607-16.*

*(25) NCCN Guidelines Version 6.2020, Invasive Breast Cancer, BINV 9-10, sayfa 68 ve 135.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Dr. Sernaz Uzunoğlu
*Trakya Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

***Özet***

*Meme kanserinin İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü-2 pozitif (HER2+) olarak adlandırılan agresif alt tipi oldukça kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda yeni doz stratejileri, kombinasyon uygulamaları, yeni HER2 hedefli tedaviler erken ve lokal ileri HER2 pozitif meme kanser hastalarında çok sayıda klinik çalışmada incelenmiş ve yeni tedaviler sayesinde sağkalım sonuçları önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu yeni yaklaşımlar, yüksek riske sahip hastaların sistemik tedavilerinin artırılması (eskalasyonu) ve düşük riskli hastaların da tedavi doz ve sürelerinin daraltılmasına (de-eskalasyonu), böylece de sistemik tedavinin nüks riskine uygun hale getirilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu derlemede erken evre ve lokal ileri evre HER2 pozitif meme kanseri hastalarında yeni ve riske dayalı adjuvan tedavi yaklaşımlarını araştıran majör çalışmalar özetlenmiştir.*

***Abstract***

*Human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) breast cancer represents an aggressive subtype of breast cancer with poor outcomes. In recent years newer dosing strategies, combination approaches, novel HER2 targeted therapies have been investigated to treat the patients with early stage and locally advanced HER2 positive breast cancer in clinical trials. Owing to these new treatments, outcomes have improved dramatically. These approaches resulted in the possibility of tailoring systemic therapy according to recurrence risk, with escalation of systemic therapy for patients with high-risk disease and de-escalation for those with low risk disease. In this review, the major trials evaluating novel and risk-adapted adjuvant approaches in the treatment of early and locally advanced stage HER2 positive breast cancer are summarized.*

## GİRİŞ

Tüm meme kanseri hastalarının %20'sini HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü) pozitif meme kanserleri oluşturmaktadır. HER2 hedefli tedavilerin 1990'lı yıllardan itibaren keşfi ve tedavinin önemli bir parçası olmasından sonra bu grup hastaların prognozları dramatik bir şekilde iyileşme göstermiştir. HER2 pozitifliği, HER2 protein aşırı ekspresyonu veya ERBB2 gen amplifikasyonu gösterilerek saptanmakta ve meme kanserinde hem prognostik hem de prediktif rol oynamaktadır. Bir anti-HER2 monoklonal antikor tedavisi olan trastuzumab evre I-II ve III meme kanseri hastalarının küratif tedavisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır[1]. Yaklaşık 5 yıl öncesine kadar HER2 pozitif meme kanserinin adjuvan ve neoadjuvan tedavi seçeneği standart kemoterapiyle birlikte 1 yıl trastuzumab tedavisi iken son yıllarda dozlarla ilgili yeni stratejiler, farklı kombinasyon alternatifleri ve yeni anti-HER2 tedavi seçenekleriyle ilgili çok sayıda klinik çalışma ve beraberinde yeni kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar bir

yandan yüksek riskli hastaların sistemik tedavi faydalarını artırma stratejileri içerirken öbür yandan düşük riskli hastaların hem gereksiz aşırı tedavi almalarını engelleyerek hem de yan etkiler için riskli hastaları koruyabilmek adına tedavi yoğunluğunu kemoterapi ve aynı zamanda hedefe yönelik tedavi açısından azaltmaya yönelik olmuştur. Bu derlemede son yıllarda kemoterapi ve anti HER2 tedavi yoğunluğunu azaltmaya ve arttırmaya yönelik yapılan çalışmaları ve bunların sonucunda klinik pratiğimizde ortaya çıkan değişiklikleri sırayla özetlemeye çalışacağım.

### Adjuvan Tedavinin De-eskalasyonu

Dört büyük çalışma sonuçlarına göre trastuzumab erken ve lokal ileri meme kanseri hastaları için standart tedavi olmuştur[2, 3, 4]. *(Tablo1)*

**Tablo 1. Önemli randomize Faz III adjuvan trastuzumab çalışmaları[2, 3, 4].**

| Çalışma | Hasta Sayısı | Takip Süresi (Yıl) | PFS (Progresyonsuz Sağkalım)'de Net Kazanç |
|---|---|---|---|
| NSABP-B31\N9831 (2) | 4046 | 8.4 | %11.5 |
| BCIRG 006 (3) | 3222 | 10.3 | %6.7 |
| HERA (4) | 5102 | 11 | %6 |

Toplam 4046 hasta içeren iki çalışmanın kombine değerlendirildiği araştırmada[2], doksorubisin ve siklofosfamid (AC) kombinasyon kemoterapisi sonrası paklitakselin 1 yıl adjuvan trastuzumab ile birlikte ya da yalnız başına verildiği iki grup karşılaştırılmıştır. HERA çalışmasında en az 4 siklus kemoterapi sonrası gözlem, 1 veya 2 yıl trastuzumab kolları karşılaştırılmıştır[4]. BCIRG 006 çalışmasında ise antrasiklin içermeyen dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab (TCH) ile doksorubisin ve siklofosfamid (AC) sonrası tek başına dosetaksel (AC-T) ve AC sonrası dosetaksel ile birlikte trastuzumab tedavisi içeren tedavi (AC-TH) kolları karşılaştırılmıştır[3]. Bu çalışmaların sonucunda trastuzumabın sekiz yıllık takip sonrasında %20-30 ölüm riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte trastuzumabın antrasiklin ile birlikte kullanımının kardiak toksisiteyi arttırdığı, antrasiklin tedavisi tamamlandıktan sonra taksan ile birlikte başlanmasının kardiak toksisite açısından daha güvenli olduğu vurgulanmıştır. BCIRG 006 çalışmasında, trastuzumab içermeyen AC-T kolu, trastuzumab içeren iki koldan da etkinlik olarak (hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK)) istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışma eşdeğerlik çalışması olarak tasarlanmamış olmasına rağmen, AC-TH ile TCH arasında da etkinlik farkı gözlemlenmemişti. Bu çalışma ile tüm hastaların mutlaka antrasiklin tedavisi almalarına gerek olmayacağı gösterilmiş oldu[3].

Ayrıca HERA çalışması bunlara ek olarak, toplam 1 yıl trastuzumab tedavi süresinin 2 yıla uzatılmasının ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir[5].

Bununla birlikte sonuçlar; küçük veya lenf nodu negatif tümörlerde çoklu kemoterapinin çok az sınırda fayda sağladığı yönündeydi. Bu bulgulara dayanarak düşük riskli hasta grubunda daha az yoğun kemoterapinin incelendiği çalışmalardan ilki olan APT çalışmasında, evre I HER2 pozitif hastalara, kemoterapi olarak sadece 12 doz haftalık paklitaksel tedavisi ile eş zamanlı trastuzumab sonrası trastauzumab tedavisi 1 yıla tamamlanarak uygulandı. Hastaların yaklaşık yarıya yakını T1a ve T1b hastalarıydı ve %67'si hormon pozitif hastalıktı. Ancak çalışma Faz II tek kollu 410 hasta içeren bir çalışmaydı. Toplam 7 yıllık takip sonucunda 410 hastanın sadece dördünde uzak metastaz saptandı, yedi yıllık sağkalım %95 idi. Bu çalışma birinci sonlanım noktasını karşılamakla birlikte çalışmada özellikle hormon reseptörü (HR) negatif hastaların daha kötü sağkalımlara sahip oldukları da vurgulandı. (HR (-) hastaların 7 yllık invaziv HSK oranları % 90.7, HR (+) hastalarda % 94.6) Çalışmanın Faz II ve tek kollu olması nedeniyle, çalışmada seçim yanlılığı (selection bias) (daha sağlıklı ve düşük riskli hastaların öncelikli seçilmesi) olasılığı klinik yorumlarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır[6, 7].

Randomize Faz II ATTEMPT çalışmasında da evre I HER2 pozitif hastalar incelendi. Bu çalışmada T-DM1 kolu ile paklitaksel, trastuzumab kombinasyon kolu karşılaştırıldı. (HER2 hedefli tedavi her iki kolda toplam 17 doz uygulandı). Hastaların %75'i HR pozitif ve %11'i T1a, %32'si T1b ve %57'si T1c hastalık idi. Birden fazla primer sonlanım noktası olan bu çalışmada TDM1 için 3 yıllık hastalıksız sağkalım (HSK) ve klinik ile ilgili olan toksisiteler karşılaştırıldı. TDM1 kolunda 3 yıllık HSK oranı % 97.7 idi. Paklitaksel alan hastalarda nörotoksisite daha yüksek oranda saptanırken, TDM1 kolunda %17 hasta 17 siklusu tamamlayamamıştı. T-DM1'nın toksisitesi daha az saptanmadı[8].

Bu iki çalışmanın hastalıksız sağkalım sonuçları göz önüne alındığında, T1a ve T1b HER2 pozitif meme kanserinde adjuvan kemoterapi verilecek ise, bu çalışmalardaki kemoterapi yaklaşımları standart olmalıdır. Klinik T1c tümörü olan hastalara öncelikle neoadjuvan tedavi vererek cerrahi sonrası rezidü var ise, TDM1 vermek mi yoksa baştan cerrahi uygulayıp sonrasında gerçek patolojik evresine göre APT/ATEMPT rejimi mi vermek veya daha yoğun bir kemoterapi mi vermek, bu evredeki hastalarda tedavi önceliği seçimindeki en önemli zorluktur.

İlk yapılan önemli adjuvan çalışmalarında trastuzumab süresi rastlantısal olarak toplam 1 yıl olarak tasar-

lanmıştı. HERA çalışmasında trastuzumab süresinin 2 yıla uzatılmasının etkinliği araştırılmış ve ek fayda sağlamadığı gösterilmişti. Bununla birlikte kardiak yan etkiler 2 yıllık kullanımda istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda saptanmıştı[5].

FinHer çalışmasında 232 hastayı içeren bir altgrupta, 9 haftalık trastuzumab ile hiç trastuzumab verilmeyen iki grup karşılaştırıldı(9). Toplam 3 yıllık takip sonucunda, ölüm ve nüksde %58 rölatif risk azalması saptandı (trastuzumab kullanımının net kazancı %11 idi), ancak sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.07). Hasta sayısının azlığı ve bir altgrup analizi olmasına rağmen bu çalışma ile daha kısa süreli trastuzumab uygulamasının da hastalara fayda sağlayabileceği ve rastlantısal olarak ayarlanan 1 yıllık sürenin revize edilebileceği hipotezi ortaya atıldı ve bu sorunun cevabı 5 randomize çalışmada sorgulandı *(Tablo 2)*.

dir[13]. Tüm bu çalışmaların bireysel hasta düzeyinde verilerinin değerlendirildiği metaanalizlerin yapılması; trastuzumab tedavi süresini predikte edebilecek temel özellikleri taşıyan altgrupların belirlenmesine büyük ölçüde yardım edecektir. Bununla birlikte son yapılan metaanalizlerde, bir yıllık kullanımın daha kısa süreli trastuzumab uygulamalarından daha üstün olduğu ve mutlaka standart tedavi olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır[16, 17]. Kısa süreli uygulamaların sadece düşük riskli ve hasta bazında çok dikkatle seçilerek verilebileceği belirtilmiştir.

### Adjuvan Tedavinin Eskalasyonu

Anti-HER2 tedavisi ile HER2 pozitif meme kanseri hastalarında sağkalımlar %60-70'den %80-90'lara çıkmıştır. Ancak hala adjuvan tedaviyle bile kür sağlanamayan bir hasta grubu vardır. Bu nedenle yüksek nüks

**Tablo 2. Trastuzumab süresini araştıran önemli adjuvan çalışmalar**

| Çalışma | Hasta Sayısı | Çalışma Kolları | Taksan ve Antrasiklin İçeren KT (%) | Kardiak Ooksisitede Zet Fark (%) | Hastalıksız Sağkalımda Net Fark (%) | HR | NI (Non İnferior) (Eşdeğerlik) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PHARE (10)** | 3384 | 12 ay&6 ay | 74 | 3.8 | 2.6 | 1.28 | Not NI |
| **HORG (11)** | 481 | 12 ay&6 ay | 100 | 0.0 | 2.4 | 1.57 | Not NI |
| **PERSEPHONE (12)** | 4088 | 12 ay&6 ay | 48 | 4.0 | 0.4 | 1.07 | NI |
| **SOLD (13)** | 2174 | 12 ay&9 hafta | 100 | 0.9 | 2.5 | 1.39 | Not NI |
| **SHORT-HER (14)** | 1254 | 12 ay&9 hafta | 100 | 8.8 | 3.0 | 1.13 | Not NI |

PERSEPHONE[12] çalışması dışındaki tüm çalışmalar[10, 11, 13, 14] non-inferiority (eş değerlik) hipotezini kanıtlayamadı. Bu çalışmalarda, trastuzumab uzun kullanımında hastalıksız sağkalım oranında %2-3' lük absolut fayda görülmekteydi. Sadece Persephone çalışmasında median 5 yıllık takip sonrasında, 6 ay kullanan grupta hastalıksız sağkalım 4. yılda % 89.4 iken, 1 yıllık kullanan grupta % 89.8 idi[12]. Trastuzumabın daha kısa süreli kullanımındaki en önemli beklenti, etkinlik kaybı yaşanmadan trastuzumab ile maruziyeti azaltılarak kardiak toksisite riskini azaltmak, hayat kalitesini arttırmak ve sonuç olarak da tedavi maliyetini düşürmek olmuştur.

Tüm bu çalışmaların sonucunda, uzun süre verilen trastuzumabın özellikle yüksek riskli, evre III ve 4 lenf nodundan fazla pozitifliği olan hastalarda diğer hastalara nazaran daha büyük ölçüde fayda sağladığı da göz önünde bulundurularak, adjuvan trastuzumab süresine hasta ve tümörün klinik ve patolojik özelliklerini değerlendirerek karar verilebileceği öngörülebilir. Düşük risk özellikleri taşıyan hastalar 1 yıllık kullanım ile karşılaştırıldığında belki de kısa süreli adjuvan trastuzumab kullanımı ile herhangi bir etkinlik kaybı yaşamayacaklardır. Bu görüşü destekleyen bir metaanalizde de özellikle hormon reseptörü pozitif olan hastalarda kısa süreli trastuzumab uygulamasının uygun olabileceği önerilmektedir.

riskine sahip hastalarda tedaviyi arttırma ihtiyacının olduğunu söylemek mümkündür. Adjuvan tedavinin etkinliğini, HER2 blokajını aynı anda veya sıralı lapatinib ve trastuzumabı kullanarak arttırma stratejisi ALTTO çalışması ile, HER2 blokajını trastuzumab ve pertuzumabı birlikte kullanarak arttırma stratejisi APHINITY çalışması ile, trastuzumab adjuvan tedavisi tamamlandıktan sonra ek olarak ardışık neratinib kullanımı ile arttırma stratejisi ExteNET çalışması ile sorgulanmıştır[18, 19, 20].

ALTTO çalışmasında[18] trastuzumab ve HER1 ve HER2'yi hedefleyen oral reversible tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib hem monoterapi hem de ardışık veya eşzamanlı ikili blokaj şeklinde standart adjuvan tedavi ile karşılaştırıldı. Çalışma hastalarının yaklaşık %40'ı düşük riskli (2 cm'den küçük ve nod negatif) özelliklere sahip idi. Lapatinib ve trastuzumab kullanımı nüks riskinde küçük bir azalma sağladıysa da bu istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Hormon negatif hastalarda fayda daha belirgin olarak saptandı. Lapatinib kullanımı ile toksisite daha çok yaşandı ve dört yıllık hastalıksız sağkalımda kombinasyon tedavisi herhangi bir ek katkı sağlamadı. NeoALTTO çalışmasında[21] da neoadjuvan uygulanan trastuzumab ve lapatinib kombinasyonu patolojik tam yanıtların artışına sebep olsa da hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda ek fayda sağlayamamıştı.

Bu sebeple lapatinib erken evre HER2 pozitif meme kanserinin tedavisinde standart bir ajan olarak kabul edilmemektedir.

CLEOPATRA[22] çalışması ile metastatik HER2 pozitif meme kanserinde birinci basamak dosetaxel ve trastuzumab ile HER2 dimerizasyonunu inhibe eden pertuzumabın birlikte kullanımı sağkalımda önemli artış sağlayarak standart tedavide yerini almıştır. Metastatik evrede ikili blokajın sağkalımdaki bu çok önemli katkılarının gösterilmesinden sonra, neoadjuvan erken evrede de NeoSphere[23] ve TRYPHAENA[24] çalışmalarında dual inhibisyon değerlendirilmiş ve patolojik yanıt oranlarındaki artış nedeniyle FDA neoadjuvan kemoterapi ve trastuzumaba pertuzumab eklenmesine hızlandırılmış onay vermiştir.

Randomize Faz III APHINITY[25] çalışmasında toplam 4805 hasta adjuvan kemoterapi ve trastuzumab kolu ile kemoterapi, trastuzumab ve pertuzumab kollarına randomize edildi. Üç yıllık invaziv hastalıksız sağkalım sadece trastuzumab kolunda %93.2 iken trastuzumab ve pertuzumab kolunda %94.1 idi (p:0.045) Bu fark istatistiksel anlamlılık gösterse de çok da etkileyici bir fark yaratmamıştı. Medyan 74.1 aylık takip sonrasında da invaziv hastalıksız sağkalım faydası pertuzumab kolunda % 90.6' ya karşı % 87.8 olarak devam ediyordu. Altı yıllık sağkalım iki grup arasında farklı değildi (%94.8 vs. %93.9) ve altıncı yılda sadece nod pozitif hastalıkta pertuzumabın eklenmesi invaziv hastalıksız sağkalımda fayda sağlayabildi. Neoadjuvan ve adjuvan tedavide çoklu kemoterapi ve trastuzumaba pertuzumab eklenmesi FDA tarafından onaylansa da absolut faydanın küçük olduğunu vurgulamak gerekmektedir. Özellikle nod negatif hastalarda adjuvan pertuzumab verilmesi akılcı durmamaktadır[25].

Adjuvan tedavide trastuzumab sonrası HER2 blokajının ardışık olarak başka bir ajanla sürdürülmesinin etkinliği ExteNET çalışmasında irdelenmiştir[26]. Adjuvan 1 yıl trastuzumab tedavisinin tamamlanmasından sonra HER1, HER2 ve HER4 irreversible tirozin kinaz inhibitörü olan neratinibin tedaviye eklenmesi ile iki yıllık invaziv hastalıksız sağkalımda (iHSK) ılımlı ancak istatistiksel anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (HR:0.67) Genel sağkalım (GSK) analizi matür olmamakla birlikte, iHSK farkı 5 yıllık takip sonrasında da devam etmiştir (iHSK % 87.8 vs. % 90.2). Ayrıca Grad 3 diyare neratinib kolunda %40 hastada saptanmış ve neratinib tedavisine uyuma en büyük engel olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada hastaların %75'i nod pozitif, %60'ı hormon reseptör (HR) pozitifti. Exploratuar altgrup analizde esas faydanın nod pozitif hastalarda saptandığı vurgulandı. İlginç olarak fayda hormon reseptörü pozitif hasta grubunda daha belirgin olarak saptandı (iHSK %91.2 vs. % 86.8). Hormon negatif hasta grubunda ise iHSK'da fayda gösterilemedi. Bütün bu sonuçları bir araya getirirsek yüksek riskli HR pozitif hastada ek 1 yıl neratinib tedavisi bariz iHSK'da iyileşme sağlamıştır. Bununla birlikte hormon reseptör durumundan bağımsız lenf nodu pozitif hastalarda da ılımlı bir fayda gösterilmiştir. Ancak bu çalışma, adjuvan HER2 blokajının pertuzumab ve TDM1 gibi ajanlarla sağlamlaştırma stratejilerinin ortaya çıkmasından önce planlanmıştı. Bu nedenle daha önce bu tedavileri almış hastalar için uzatılmış neratinib tedavisinin ne boyutta bir fayda göstereceği bilinmemektedir.

**Neoadjuvan Anti-HER2 Tedaviler**

Antikor sitotoksik ajan konjugatı olan trastuzumab emtansin (TDM1) ileri evre HER2 pozitif hastalarda etkinliğini kanıtlamış bir ajandır. Standart neoadjuvan tedavi sonrası residü hastalığı kalan yüksek riskli hasta popülasyonunda T-DM1'in rolünü araştıran Faz III KATHERİNE çalışmasında taksan içeren en az 6 kür kemoterapi ve minimum 9 hafta trastuzumab sonrası patolojik komplet yanıt sağlayamayan hastalar araştırılmıştır. Yaklaşık %18 hasta trastuzumab ile birlikte pertuzumab almıştır. Residüsü olan hastaların bir koluna 14 siklus TDM1 diğer kola 14 siklus trastuzumab verilmiştir. İlk interim analizde çalışma primer sonlanım noktasını karşılamış, 3 yıllık iHSK TDM1 kolunda trastuzumab koluna göre anlamlı daha iyi saptanmıştır (%88.3 vs % 77) (p<0.001). Üç yıllık sağkalım oranı da TDM1 kolunda numerik olarak daha iyi saptanmıştır. Bu fayda tüm alt gruplarda; hormon reseptör pozitif ve negatif gruplarda, lenf nodlarında rezidü olan ve olmayan gruplarda veya neoadjuvan tedavide dual blokaj kullanımından bağımsız olarak görülmüştür. Bu çalışma sonucunda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik komplet yanıt sağlanamayan yani agresif biyolojiye sahip kötü prognozu olan hastalarda adjuvan TDM1 uygulaması standart tedavi olmuştur[27].

Bu çalışmaya karşın Faz III KRISTINE çalışmasında[28] evre II-III HER2 pozitif hastalarda, neoadjuvan T-DM1+pertuzumab (T-DM1-P) kolu dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumab (TCH-P) kolu ile karşılaştırılmıştır. Kollar cerrahi sonrası adjuvan TDM1-P ve HP ile devam etmiştir. Patolojik tam yanıt TDM1-P kolunda % 44.4 iken, TCH-P kolunda %55.7 saptanmıştır. Faz III KAITLIN çalışmasında neoadjuvan tedavi almamış evre II-III HER2 pozitif hastalarda adjuvan 3-4 kür antrasiklin tedavisi sonrası TDM1-P kolu ile taksan\HP kolu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da T-DM1 iHSK'da fayda sağlayamamıştır[29].

**Güncel Yaklaşım, Gelecek Tedaviler Ve Hedefler**

Son yıllarda neoadjuvan tedaviye kayış, patolojik tam yanıt sağlanamayan agresif biyolojiye sahip hastaların seçilebilerek hedefe yönelik tedavilerinin arttırılabilmesine olanak sağlamıştır. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınamayan bu hastalar, HER2 pozitif ama biyolojik olarak HER2'den bağımsız olabilen bir hasta popülasyonunu yansıtabileceği gibi yüksek derecede tümör içi heterojeniteyi de yansıtabilmektedirler. Klinik olarak HER2 pozitif olup ancak gen\protein ekspresyon işareti HER2 dışında sürücü hastalığı da gösterebilen prediktif biyomarkerların tesbit edilmesine olanak sağlayan tekniklere ve bunların validasyonuna büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır[30, 31].

HER2 pozitif hastalar santral sinir sistemi (SSS) metastazları yönünden yüksek riske sahiptirler. Mevcut adjuvan HER2 hedefli tedavilerin santral sinir sistemine penetrasyonu oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle SSS metastazları önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Tucatinib özellikle SSS metastazlarında oldukça etkili bir ajandır ve metastatik evrede kullanımı onay almıştır[32]. Neoadjuvan evrede bu ajanın etkinliğini araştıran klinik çalışmalar devam etmektedir. HER2 pozitif meme kanserinde, klinik ve preklinik tümör immün cevabının rolü gösterildikten sonra neoadjuvan ve adjuvan evrede HER2 aşıları gibi immünomodülatuar tedaviler ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi yeni tedavi stratejileri çalışılmaya başlanmıştır. Ayrıca HER2 pozitif hormon pozitif hasta grubunda kemoterapi verilmeden örneğin CDK 4-6 inhibitörleri verilerek uygulanabilecek tedavi stratejileri araştırılmaktadır. Erken evre HER2 pozitif meme kanserinde devam eden önemli çalışmalar *(Tablo3)*'de özetlenmiştir.

H, trastuzumab; P, pertuzumab; AC, doksorubisin ve siklofosfamid; TCH, dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab; EC, epirubisin ve siklofosfamid; pCR, patolojik tam yanıt; T-DM1, trastuzumab emtansin

Sonuç olarak HER2 pozitif erken evre meme kanseri en kötü prognoza sahip bir alt grup iken son yıllarda HER2 hedefli tedavilerin, hasta ve tümör riskine dayalı tedavi stratejilerinin geliştirilmesiyle sağkalımında önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. ASCO 2020 eğitim kitabı bütün bu çalışmaların ışığında erken evre HER2 pozitif meme kanseri hastalarının güncel adjuvan ve neoadjuvan tedavi stratejilerini aşağıdaki tabloda özetlemiştir *(Tablo 4)*.

**Tablo3. Erken evre HER2 pozitif meme kanserinde farklı tedavi stratejileriyle ilişkili devam eden önemli çalışmalar**

| Çalışma | Dizayn | Tedavi | Rejim | Prmer Sonlanım |
|---|---|---|---|---|
| NCT02907918 (PALTAN) | Nonrandomize Faz II | Neoadjuvan HER2+\HR+ | H, letrazol and palbosiklib 16 hafta | pCR |
| NCT 03644186 (TOUCH) | Randomize Faz II | Neoadjuvan HER2+\HR+ Yaş>65 | Paklitaksel\H\P vs. Palbosiklib\letrazol\H\P | pCR |
| NCT01042379 | Randomize Faz II | Neoadjuvan | AC\palitaxel\H\P +\- tucatinib | pCR |
| NCT04197687 | Randomize Faz II | Standart Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidü Hastalık | T-DM1 ve sargramostim + HER2aşı (TPIV100) vs. plasebo | HS |
| NCT03747120 (neoHIP) | Randomize faz II | Neoadjuvan | Paklitaksel\Hx12 hafta P vs P\pembrolizumab vs Pembrolizumab | pCR |
| NCT03894007 | Randomize Faz II | Neoadjuvan | TCH-Px4→ECx3 (atezolizumabla ya da plasebo ile) Cerrahi sonrası tam yanıt var ise Hx14, Tam yanıt yok ise T-DM1x14 | pCR |

**Tablo 4. Erken evre HER2 pozitif meme kanserinde önerilen eskalasyon ve de-eskalasyon stratejileri**

| Klinik Evre | Başlangıç Tedavi Önerisi | Patolojik Evre | De-Eskalasyon Stratejisi | Eskalasyon Stratejisi |
|---|---|---|---|---|
| Evre I cT1N0 | Cerrahi | pT1aN0 | Sistemik tedavi yok | - |
| | | pT1b-cN0 | 12 hafta Tp+H (1 yıl) | - |
| | | | poliKT + 6ay H | - |
| Evre II cT2-3N0 cT0-2N1 | Neoadj ted. poliKT+H+ (P eğer nod +) | pCR | H 1 yıla tamamla | - |
| | | Residü + | - | T-DM1x14 siklus |
| Evre III cT3N1 cT4N(any) cT(any)N2-3 | Neoadj ted. poliKT+H+P | pCR | H+P 1yıla tamamla | |
| | | Residü+ | - | T-DM1x14 siklus |
| Evre II-III Önce cerrahi tedavi | Neoadjuvan ted önerilir, ancak cerrahi önden yapıldıysa sonrasında adjuvan tedavi | pT2-3N0 | - | polyKT+1 yıl H |
| | | N+ ER+ | - | polyKT+1 yıl H + P veya H sonrasında 1 yıl N |
| | | N+ ER- | - | polyKT+H+P |

*Kısaltmalar: Tp, paklitaksel; H, trastuzumab; P, pertuzumab; ER, östrojen reseptör; polyKT, antrasiklin\taksan veya en az iki sitotoksik ajanlabirlikte taksan bazlı kemoterapi; pCR, patolojik tam yanıt; N, neratinib; T-DM1, trastuzumab emtansin.*

## KAYNAKLAR


(1) *Mathew A, Romond EH. Systemic therapy for HER2 positive early-stage breast cancer. Curr Probl Cancer 2016; 40: 106-16.*

(2) *Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 353: 1673-84.*

(3) *Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. N Eng J Med 2011; 365: 1273-83.*

(4) *Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 355: 1659-72.*

(5) *Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for Her2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013; 382 (9897): 1021-1028.*

(6) *Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for nod-negative, HER2-positive breast cancer. N Eng J Med. 2015; 372 (2): 134-141.*

(7) *Tolaney SM, Guo H, Pernas S et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, HER2 positive breast cancer. J Clin Oncol.2019; 37 (22): 1868-1875.*

(8) *Tolaney SM, Trippa L, Barry W et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant T-DM1 vs paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2 positive breast cancer (ATEMPT). Cancer Res. 2020; 80 (4) (suppl) (SABCS abstract GS1-05).*

(9) *Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009; 27 (34): 5685-92.*

(10) *Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 741-8.*

(11) *Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic oncology research group (HORG). Ann Oncol 2015; 26: 1333-40.*

(12) *Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. Am Soc Clin Oncol 2018; 36: 506.*

(13) *Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant Trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018; 4: 1199-206.*

(14) *Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized short-HER study. Ann Oncol 2018; 29: 2328-33.*

(15) *Mathew A, Erqou S. Can estrogen receptor status predict for shorter duration of adjuvant trastuzumab in early-stage breast cancer? Ann Oncol 2018; 29: 2391-2.*

(16) *Inno A, Barni S, Ghidini A et al. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: systemic review and meta-analysis. Breast cancer research and treatment 2019; 173: 247-254.*

(17) *Goldvaser H, Yasmin KC, Shepshelovich D et al. De-escalating adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early-stage breast cancer: A systemic review and meta-analysis. JNCI Cancer Spectrum 2019; 3 (2): pkz033.*

(18) *Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. J Clin Oncol 2016; 34: 1034-42.*

(19) *Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E,et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122-31.*

(20) *Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial.Lancet Oncol 2016; 17: 367-77.*

(21) *Baselga J, Bradbury I, Heidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012; 379 (9816): 633-40.*

(22) *Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 19; 372 (8): 724-34.*

(23) *Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13 (1): 25-32.*

(24) *Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline- free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) Ann Oncol 2013; 24 (9): 2278-2284.*

(25) *Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer [SABCS abstract GS1-04]. Cancer RES 2020; 80 (4) (suppl).*

(26) *Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (12): 1688-1700.*

(27) *von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2018; 380:617-28.*

(28) *Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. J Clin Oncol 2019; 37 (25): 2206-2216.*

(29) *Harbeck N, Im SA, Barrios CH, et al. Primary analysis of KAITLIN: a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab+ pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC) [ASCO abstract 500]. J Clin Oncol. 2020; 38 (suppl).*

(30) *Prat A, Bianchini G, Thomas M, et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. Clin Cancer Res. 2014; 20 (2): 511-521.*

(31) *Brandao M, Caparica R, Malorni L,et al. What is the real impact of estrogen receptor status on the prognosis and treatment of HER2-positive early breast cancer? Clin Cancer Res. 2020; 26 (12): 2783-2788.*

(32) *Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2020; 382 (7): 597-609.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Dr. Elif Şenocak Taşçı, Dr. Özlem Sönmez
*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Acıbadem Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

***Özet***

*Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Hormon reseptör pozitif meme kanseri en sık görülen alttipini oluşturmaktadır. Adjuvan endokrin tedavi meme kanseri tedavisinde en sık kullanılan tedavidir. Hastaların risk durumuna göre tedavi seçenekleri farklılık göstermekle birlikte menopoz durumu tedavide belirleyici rolü oynamaktadır. Endokrin tedavi süresi minimum 5 yıl olmasına rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar bu sürenin 10 yıla uzatılmasının sağkalım açısından anlamlı yarar sağladığını göstermektedir.*

***Abstract***

*Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women. Hormone receptor positive breast cancers represent the vast majority of breast cancers. Adjuvant endocrine therapy is highly appropriate and effective treatment. Although the treatment options differ among high and low risk patients, the menopause status plays the main role in the determining the treatment. Endocrine treatment lasts minimum5 years, however, studies conducted in recent years show that extending this period to 10 years provides significant benefit in terms of survival.*

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tüm kadın kanserlerinin %25'ini oluştururken kanserden ölümlerin de başında gelir[1]. Farklı davranış yapısı ve tedaviye yanıtları ile çeşitli biyolojik alttiplerden oluşan heterojen bir hastalıktır. Vakaların %60-75'ini östrojen reseptör pozitif (ER+). meme kanseri oluştururken, bunların %65'ine progesteron reseptör pozitifliği (PR+). eşlik eder[2]. Adjuvan endokrin tedavi, hormon reseptör (HR). pozitif hastaları için etkin bir tedavi olup dünya çapında kanser tedavisinde en sık kullanılan tedaviler arasında yerini almıştır.

## HORMON RESEPTÖRLERİ

Tüm invaziv meme kanserlerinde HR pozitifliğinin araştırılması gerekmektedir. ER ve/veya PR pozitifliği spesifik antikorların kullanımıyla reseptör proteininin tanınmasına dayanan immünohistokimyasal (IHC). yöntemlerle saptanmaktadır. HR ekspresyonu için pozitif sonuç eşiğini kanser hücrelerinin en az %1'inin boyaması olarak kabul edilmektedir[3]. Hücrelerin %1-10'unun ER için boyanmasının ise yeni bir kategori olan "ER düşük pozitif" olarak rapor edilmesi önerilmektedir. En az %1 pozitif boyanan karsinom hücrelerinin endokrin tedavisine klinik yanıt ile ilişkili olduğu, ancak pozitifliğin %1-10'una sahip kanserlerde endokrin tedavi yararı için yeterli veri olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur[4]. Pratik olarak bu, ER veya PR ekspresyonu >%1 olan tüm hastalara endokrin tedavi önerilmesi gerektiği anlamına gelirken, hormon ekspresyonu %1 ile %10 arasında olan hastalar, herhangi bir nedenle tedaviyi tolere edemezlerse, tedavinin kesilmesinin makul olabileceği anlamına gelmektedir.

## ENDOKRİN TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR

Hormon reseptörü pozitif tüm invaziv meme kanseri hastaları, yaşdan, lenf nodu durumundan veya adjuvan kemoterapi alıp almamasından bağımsız olarak endokrin

tedavi için değerlendirilmelidir. Premenopozal kadınlarda östrojenin kaynağı overler iken, postmenopozal hastalarda böbrek üstü bezi ve periferik dokularda androjenlerin östrojenlere aromatizasyonu sonucu östrojen sentezlenir. Endokrin tedavide amaç östrojen hormon yapımı ve fonksiyonunun baskılanmasıdır[5].

***Tamoksifen,*** premenopozal ve postmenopozal hastaların adjuvan endokrin tedavisinde en sık kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörü olup nonsteroidal bir ajandır[6]. Hedef dokuya bağlı olarak hem östrojenik hem de antiöstrojenik etki gösterir. Meme epitelinde kuvvetli antiöstrojenik olması, östrojenin meme epitelyumu üzerindeki proliferatif etkilerini bloke etmesi, hem meme kanserinin önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılmasını sağlarken, endometrium epitelinde proestrojenik olması kronik kullanımında yan etkilerin görülmesine neden olmaktadır[7]. Tamoksifen antiproliferatif etkisini negatif otokrin düzenleyici molekül olarak işlev gören sitokini dönüştüren büyüme faktörü-β (TGF-β). sentezini indükleyerek yapmaktadır[8]. Ek olarak, IHC çalışmalar, tamoksifenin meme kanserlerinin stromal (mezenkimal). kompartmanında TGF-β sentezini indüklediğini ve östrojen reseptörü ile etkileşiminden bağımsız olarak hem parakrin hem de otokrin etkisi olduğunu göstermektedir[9]. İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I)., meme kanseri hücreleri için güçlü bir mitojendir ve büyümelerini uyarmak için endokrin, parakrin ve otokrin yollarla hareket edebilir. Colletti ve Pollat çalışmalarında tamoksifenin meme kanseri hastalarında dolaşımdaki IGF-I seviyelerini de düşürebildiğini göstermiştir[10, 11]. Günlük 20mg tamoksifen, menopozal durumdan bağımsız olarak aktif olup pre- ve perimenopozal hastalarda önerilen tek ajandır[12]. Premenopozal ve postmenopozal hastaların dahil edildiği Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). meta-analizinde adjuvan endokrin tedavi almayan vs. 5 yıl tamoksifen kullanan hastalarda ortalama 13 yıllık takip sonuçlarında placeboya oranla tamoksifen, 15 yıllık rekürrens ve mortalitede anlamlı azalma göstermiştir[13]. ER+ meme kanserinde adjuvan tamoksifen kullanımı kemoterapi öyküsü, yaş, aksiller lenf nodu durumu ve menopozdan bağımsız olarak, yıllık rekürrens oranlarını %39, ölümü %31 oranında azaltmaktadır[13].

Tamoksifenin hormon seviyelerinde değişikliğe neden olması sıcak basmaları, menstrüel değişiklikler, vajinal akıntı, uterin kanamalar, serum kolesterolünde düşme yan etkilerinden sorumlu iken hafif ve geçiçi trombositopeniye de neden olabilir. Endometriyal kanser riskinde de artışa neden olmakta, bazı hastalarda histerektomi gerekebilmektedir[14]. Nadiren görülen yan etkileri arasında retinopati, lökopeni, anemi, bulantı, kusma, döküntü, özellikle tromboza eğilimi olanlarda tromboflebit ve tromboembolizm sayılabilir[14]. Kemikte östrojenik etki göstermesi postmenopozal hastalarda osteoporoz riskinde azalmaya neden olur.

***Aromataz İnhibitörleri (Aİ).,*** aromatizasyon adı verilen bir işlemle androjenleri östrojenlere dönüştüren aromataz enziminin etkisini inhibe ederek çalışırlar. Postmenopozal kadınlarda östrojen üretimi overlerin aksine yağ dokusu, kas ve meme dokusundan kaynaklanmaktadır. Üretiminin engellenmesi en iyi, biyosentezin son basamağında görev alan aromataz enziminin bloke edilmesiyle sağlanabilir. İki major aromataz inhibitör grubu bulunmaktadır. Tip I steroidal ilaçlar; formestane ve eksemestane geri dönüşümsüz olarak enzime bağlanan ve inaktivatör olarak adlandırılan androjen substrat analoglarıdır. Tip II nonsteroidal inhibitörler anastrozol ve letrozol ise geri dönüşümlü olarak enzime bağlanır ve azol nitrojenlerinin hem protez grubu ile etkileşime gireceği şekilde substrat bağlanma yerine otururlar. Aromatazın kompetitif inhibitörleridir[15]. Her iki grupta adrenal kortikosteroid ve aldosteron sentezini bloke etmez. Anastrazol 1mg/gün, letrozol 2.5mg/gün, eksemestan 25mg/gün olarak kullanılır. Yan etkileri arasında hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, hiperkolesterolemi, periferik ödem, artralji, tromboembolizm, osteopeni ve vajinal kanama sayılabilir[15]. Osteoporoz ve kırık riski nedeniyle yapılan randomize kontrollü çalışmalarda profilaktik bifosfonat kullanımının kemik kaybını önlediği gösterilmiştir[16].

HR+ meme kanseri hastalarında adjuvan endokrin tedavi başlama zamanı hastanın kemoterapi alıp almayacağına göre değişkenlik gösterir. Adjuvan kemoterapi planlanmayan hastalarda operasyondan 4-6 hafta sonra tedavinin başlanması uygunken kemoterapi alan hastalarda endokrin tedavi toksisite ve ilaç etkileşiminden kaçınmak amacıyla kemoterapi bitiminde başlanmalıdır. Radyoterapi ile eş zamanlı endokrin tedavi kullanımında sakınca yoktur[17].

## PREMENOPOZAL HASTALARDA ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Hastanın menopoz durumu adjuvan endokrin tedavi seçiminde en önemli kriterdir. National Cancer Center Network (NCCN). menopozu, adetlerin ve over kaynaklı östrojen sentezinin kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlamaktadır[18]. LHRHa (luteinizing hormone releasing hormone analogue). kullanan hastalarda ve adjuvan kemoterapi alırken premenopozal olan hastalarda görülen amenore, menopozal durumu değerlendirmek için uygun değildir.

Yeni tanı alan meme kanseri hastalarının 1/3'ü tanı anında premenopozaldir[19]. Premenopozal hastalarda tedavi seçenekleri;

A) Tamoksifen +/- over ablasyonu (OA). veya over fonksiyonel supresyonu (OFS).; (OFS için LHRHa kullanılmaktadır).,

B) LHRHa veya OA + Aİ kombinasyonudur.

Aİ, over fonksiyonları korunan veya tedaviye bağlı amenore nedeniyle over fonksiyonları net değerlendirilemeyen hastalarda tek başına kullanılamaz. Tedaviye önce LHRHa ile başlanmalı, over fonksiyonlarının baskılanmasından sonra E2 ve FSH ölçümlerini takiben Aİ başlanmalıdır.

Over ablasyonu cerrahi veya radyoterapi ile yapılabilir. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda over kanseri riskini de ortadan kaldıran cerrahi, kalıcı bir ovaryan yetmezliğe neden olur. Radyoterapi tam sonuç veremeyebilir veya sonuç alınması gecikebileceğinden çok uygun bir yöntem değildir[5]. OFS için ise LHRHa kullanılmaktadır. LHRHa sentetik peptit yapısında geri dönüşümlü kimyasal kastrasyona neden olan ilaçlardır. Hipofizdeki LHRH reseptörlerine bağlanarak, folikül stimulizan hormon (FSH). ve luteinizan hormonun baskılanmasına ve over hiperstimülasyona neden olurlar. Sürekli uygulanan tedavi ise down regulasyon ile over fonksiyonlarını baskılar[5]. Goserelin, triptorelin ve leuprorelin, LHRHa olarak kullanılan ilaçlardır. Ayda bir veya 3 ayda bir subkutan veya IM olarak uygulanır. Menopoz semptomlarına neden olan LHRHa kemik kaybına neden olabileceğinden hastaların kemik mineral dansitesi ile takibi gerekir[5]. Premenopozal hastalarda LHRHa'nın etkinliğinin değerlendirildiği 2007 yılı meta analizi ve 2009 Cochrane meta analizlerinde, LHRHa'nın özellikle <40 yaş, 2 cm'den büyük tümör ve aksiller lenf nodu metastazı olan HR pozitif hastalarda adjuvan tedavide daha yararlı olduğu gösterilmiştir[20, 21].

EBCTCG meta analizinde OA'ya karşı tedavisiz izlenen 1169 hastada nüks riskinde %25, ölüm riskinde %24 azalma saptandı. Genel sağkalım ise OA vs. tedavisiz kolda %52.4 vs 46.2 olarak saptandı[14]. 2005 yılında yapılan 15 yıllık izlem sonuçlarında nüks riskinde %4.3, meme kanseri ölüm riskinde %3.2 yarar sağladığı sonucuna varıldı[13]. Premenopozal HR pozitif meme kanseri hastalarında tamoksifen vs. OFS+tamoksifen vs. eksemestane+OFS kombinasyonunun değerlendirildiği Faz III SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial). çalışmasında 67 aylık takip sonrasında hastalıksız sağ kalım (HS). tamoksifen kolunda %84.7 iken, tamoksifen ve OFS kolunda %86.6 idi(22). Altgrup analizinde yüksek riskli saptanıp öncesinde kemoterapi alan hastalarda 5 yıllık HS tamoksifen kolunda %78, tamoksifen+OFS kolunda %82.5 ve eksemestane+OFS kolunda %85.7 saptandı. Öncesinde kemoterapi almayan düşük riskli grupta (bu grupta >40 yaş hastalar, küçük, nod negatif ve düşük grade'li tümörler yer almaktaydı). ise 5 yıllık HS tamoksifen kolunda %95 olup, OFS ile sağkalım faydası elde edilemedi[22]. Diğer bir Faz III çalışma olan TEXT (Tamoxifen and eksemestane Trial). çalışmasında 2600 premenopozal hasta, tamoksifen+OFS vs eksemestane+OFS olarak iki kolda değerlendirildi[23]. Çalışmanın sonuçları SOFT çalışmasıyla beraber ortak analiz edildi. Premenopozal HR pozitif erken meme kanserinde eksemestan+OFS, tamoksifen+OFS ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım ve meme kansersiz sağkalım (%91.1 vs %87.3 and %92.8 vs %88.8). eksemestan kolunda daha iyiyken, genel sağkalım açısından fark görülmedi[22, 23]. SOFT ve TEXT çalışmalarının sonuçları doğrultusunda, NCCN sadece yüksek riskli HR pozitif premenopozal hastalarda (erken yaş (<35 yaş)., yüksek-grad, lenf nodu pozitifliği, tümör boyutu, genomik testlerde yüksek rekürrens oranı, lenfovasküler invazyon). 5 yıllık kombine OA ve Aİ tedavisini önermektedir[18].

Endokrin tedaviye OFS veya OA eklenmesi rekürrensi azaltmasına rağmen toksisiteyi arttırmaktadır. Bu nedenle uygun hasta seçimi tedavi belirlenmesinde çok önemlidir. Tamoksifene OFS eklenmesinin SOFT çalışmasında tüm tedavi gruplarında önemli bir yarar sağlamadığı görülmüştür[22]. Yüksek riskli olmayan veya >35 yaş hastalarda tek ajan tamoksifen halen etkili ve standart bir tedavi yöntemidir. Ancak, orta riskli olan (rezidüel meme dokusu olan). hastalarda yeni primer riski göz önünde bulundurularak OFS+Aİ ile tedavi değerlendirilebilir. SOFT çalışmasında, kemoterapi tedavisi almamış %46 premenopozal hastada OFS ile genel sağkalım (GS). ve rekürrens riskinde anlamlı yarar sağlanamamıştır. Altgrup analizinde ise rölatif riskte azalma benzer olmasına rağmen toksisite göz önünde bulundurulduğunda mutlak fayda anlamlı değildir[22].

ASCO 2016'da ER+ premenopozal hastalarda tedaviye OFS eklenmesi ile ilgili öneriler bir kılavuz ile özetlenmiştir[24].;

• Adjuvan kemoterapi önerilen, kemoterapi sonrası premenopozal olan evre I veya II meme kanserli hastalarda endokrin tedaviye OFS eklenmesi,

• Yüksek riskli ve kemoterapi önerilen hastalarda tedaviye OFS eklenmesi önerilmektedir.

• T1a, T1b, nod negatif, <1cm tümörler, evre I olup kemoterapi gereksinimi olmayan hastalarda OFS önerilmez.

• OFS kullanım süresi 2-5 yıldır. Uzun vadede meme kanseri riski ve sağkalım üzerine etkileri henüz bilinmemektedir.

• Tamoksifen ve Aİ yan etkileri farklı olduğundan OFS ile verilecek endokrin tedavi hasta bazlı seçilmelidir.

• 3-6 ayda bir over fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Tanı anında premenopozal olan hastalarda tamoksifen ile başlanan tedavi birkaç yıl sonra hastanın menopoza girmesi ile Aİ olarak değiştirilebilir. Klinik olarak takip bu durumun belirlenmesinde yetersiz kalmakta, FSH ve östrojen seviyelerinin tedavi değişimi sonrası takip edilmesi gerekmektedir, çünkü klinik olarak amenore olmasına rağmen biyokimyasal olarak over fonksiyonları korunan hastalarda Aİ kullanımının hastalıksız sağ kalımda düşüşle sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur[25].

HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık gibi davranmakta, nükslerin %40'ı 5 yıldan sonra görülebilmektedir[26]. Son çalışmalara kadar endokrin tedavi süresi minimum 5 yıl iken Oxford üniversitesinde yapılan retrospektif bir analizde rekürrens riskinin 5 yıllık endokrin tedavi sonrasında 5. ve 20. yıllar arasında anlamlı derecede arttığının görülmesi, uzamış tedavi yararını gündeme getirmiştir[27].

ATLAS çalışmasında 12894 erken evre meme kanseri hastası 1: 1 randomize edilerek 5 yıllık veya 10 yıllık tamoksifen kullanımı sonrası değerlendirildi. ER+ 6846 meme kanseri hastasında tedaviyi 10 yıla uzatmak meme kanseri nüks riskinde, mortalitesinde (%2.8). ve genel ölüm oranlarında anlamlı azalma sağladı[28]. Kontrol grubuna göre tamoksifen kullanan hastalarda 5. ve 14. yıl arasında rekürrens oranları %21.4 iken kontrol grubunda %25.1 saptandı. Ayrıca kontralateral memede de kanser insidansının azaldığı görüldü. Benzer sonuçlara aTTom çalışmasında da ulaşıldı[29]. On yıl tamoksifen kullanan hastalarda mortalide %2'lik, tümör nüks riskinde ise %4'lük bir yarar elde edildi. Uzun süreli kullanımda endometriyum kanser insidansında artış olmasına rağmen endometriyum kanserine bağlı ölüm sayıları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ATLAS ve aTTom çalışmaları ışığında ASCO ve NCCN kılavuzları premenopozal hastalarda 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisinden sonra toplam 10 yıla tamamlanmasını önermektedir[3, 18].

## POSTMENOPOZAL HASTALARDA ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olmasına rağmen Aİ'leri ile karşılaştırıldığında, Aİ'lerle tedavi sırasında ve sonrasında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

ATAC çalışmasında 5216 postmenopozal HR+ meme kanseri hastası anastrazol ve tamoksifen koluna ayrılarak 100 aylık takip sonuçlarıyla değerlendirildiğinde, anastrazol, tamoksifene oranla nüks riskinde azalma, HS ve karşı memede kanser riskinde azalma açısından anlamlı derecede yararlı bulunmuştur(30). Yan etki açısından da anastrazol kolu daha avantajlı iken GS açısından anlamlı fark elde edilmemiştir. BIG 1-98 çalışmasında 5 yıl letrozol vs tamoksifenin değerlendirildiği grupta 25.8 ve 51 aylık HS sonuçlarında letrozol tamoksifene üstünlük sağlarken, 8.7 yıl sonunda da nüks ve ölümler açısından letrozol anlamlı olarak üstün bulunmamıştır[31].

Tamoksifen ve Aİ ardışık kullanımını değerlendiren çalışmalar da Aİ'ne geçilmesinin daha etkin olduğunu göstermekteydi. IES çalışmasında 4724 postmenopozal HR+ hastada 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında remisyonda olan hastalar eksemestan ve tamoksifen kollarına ayrıldığında 120 aylık takip sonuçları HS açısından %4'lük, GS'da da %2.1'lik eksemestan lehine bir yarar göstermiştir(32). Postmenopozal HR+ opere meme kanserli hastalarda adjuvan tamoksifen ve Aİ'lerinin 5 yıla tamamlanan ardışık kullanımına ait çalışmaların değerlendirmesi Tablo 1'de verilmiştir[32, 33, 34, 35]. 2010 yılında yapılan bir meta-analiz hem ilk basamakta kullanılan Aİ çalışmalarını hem de tamoksifen sonrasında Aİ ile değiştirme yapılan çalışmaları toplu olarak değerlendirdiğinde, Aİ her iki durumda da tamoksifen tedavisine göre HS ve meme kanserine bağlı ölümler açısından tamoksifenden anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Aİ yararı tüm altgruplarda görülmüştür[36].

Aİ'ler arasında klinik açısından etkinlik ve yan etki farkını araştıran çalışmalarda benzer sonuçlar görülmüştür. FATA-GIM3 çalışmasında 1800 kadın 5 yıl boyunca anastrazol, eksemestan ve letrozol kollarına ayrılarak endokrin tedavi almışlardır[37]. 5 yıllık hastalıksız sağkalım %90 vs. %88 vs. %89 olarak saptanmış ve yan etki oranları benzer bulunmuştur. NCIC CTG MA-27 çalışması ise 7576 postmenopozal HR+ meme kanseri hastasında postoperatif 5 yıllık anastrazol vs. eksemestan koluna randomize edilmiştir[38]. Ortalama 4 yıllık izlem sonunda olaysız sağkalım, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak %32 hasta yan etkiler nedeniyle eksemestan veya anastrazol tedavisine devam edememiştir. FACE çalışmasında ise 4136 postmenopozal ve lenf nodu pozitif hasta çalışmaya dahil edilmiş, letrozol ve anastrazol kollarına ayrılmıştı[39]. 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%84.9 ve %82.9) ve genel sağkalım (%89.9 ve %89.2) açısın-

dan iki kol arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmalar sonucunda NCCN postmenopozal HR+ hastalarda adjuvan tedavide 5 yıl Aİ veya 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla tamamlanacak şekilde Aİ veya 5 yıl tamoksifen sonrası 5 yıl Aİ tedavisini önermektedir(18). Postmenopozal hastalarda 5 yıl veya uzatılmış 10 yıl tamoksifen tedavisi, Aİ ile yan etki görülen veya kontrendikasyon olan hastalarda önerilmektedir.

**Tablo 1. Postmenopozal Hormon Reseptör Pozitif Opere Meme Kanserli Hastalarda Endokrin Tedavi**

| Çalışma | Tedavi | Hasta Sayısı | İzlem Süresi | PS | HS | GS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ABCSG-8 | Tamoksifen sonrası anastrazol vs. tamoksifen | 3714 | 60 ay | Anastrozol kolunda anlamlı | - | - |
| ARNO 95 | Tamoksifen sonrası anastrazol vs. tamoksifen | 3224 | 58 ay | - | Anastrozol kolunda anlamlı | Anastrozol kolunda anlamlı |
| ITA | Tamoksifen sonrası anastrazol vs tamoksifen | 456 | 128 ay | Anastrazol kolunda anlamlı | - | Fark yok |
| IES | Tamoksifen sonrası eksemestan vs. tamoksifen | 4724 | 120 ay | - | Eksemestan kolunda anlamlı | Fark yok |

**PS: progresyonsuz sağkalım, HS: hastalıksız sağkalım, GS: genel sağkalım*

Adjuvan endokrin tedavide hastalar minimum 5 yıl tedavi edilirken yüksek riskli hastalarda tedavinin uzatılması önerilmektedir. Seksensekiz çalışmanın sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde 62.923 HR+ hasta 5 yıllık endokrin tedavisini tamamladıktan sonra değerlendirildiğinde rekürrens riskinin, lenf nodu durumu, tümör çapı ve grad ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır[40]. Lenf nodu sayısı arttıkça uzak rekürrens riskinde de artış görülmektedir. MA-17 çalışmasında adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan 5187 hasta +5 yıl letrozol ve plasebo koluna randomize edilmiş. İkibuçuk yıllık izlem sonunda letrozol kolunda hastalıksız sağ kalımda anlamlı üstünlük ve lenf nodu pozitif altgrupta da genel sağkalım yararı görülmüştür[41]. Ortalama 2.8 yıl sonunda plasebo kolundaki hastalar letrozol koluna geçirilmiş, hastalıksız ve genel sağkalımda anlamlı uzama tespit edilmiştir. NSABP B33 çalışmasında da tamoksifen tedavisini tamamlamış hastalar uzatılmış eksemestan veya placebo kollarına randomize edildi ve 30 aylık takip sonunda hastalıksız sağkalım açısından eksemestan lehine bir yarar görüldü[42]. Bu nedenle özellikle lenf nodu pozitif 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış hastalarda Aİ tedavisi ile devam edilmesi uygun görülmektedir.

Postmenopozal HR+ meme kanserinin adjuvan tedavisinde Aİ 5 yıl süreyle kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla Aİ tedavisinin 5 yıldan uzun kullanımının hastalık kontrolüne katkısı değerlendirilmektedir. MA-17R çalışmasında adjuvan letrozol tedavisini tamamlamış 1918 hasta letrozol ve plasebo koluna randomize edilmiştir[43]. Ortalama 6 yıllık izlem sonunda HS letrozol ve plasebo kolunda %95 ve %91 saptandı. Genel sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmazken yarar lenf nodu durumundan bağımsız idi. Letrozol alan kolda diğer memede de kanser riskinde azalma mevcuttu. Bu kolda yan etki daha fazla olmasına rağmen yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. 2018'de yayınlanan EBCTCG'nin uzatılmış endokrin tedavi ile ilgili meta analizinde 5 yıl Aİ kullanmış 4800 hasta 5 yıl daha Aİ tedavisi sonrası değerlendirildi. Ortalama 6.5 yıl sonunda uzatılmış Aİ tedavisinin herhangi bir nüksü azalttığı ancak uzak nüks ve meme kanserine bağlı ölüm oranında anlamlı fark yaratmadığı görüldü[44].

Bu çalışmalar ışığında bazı yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavide Aİ tedavisinin 10 yıla tamamlanması hastalıksız sağkalım ve diğer memede kanser riskinde azalma açısından faydalı olabilir, ancak hasta bazlı seçim yapılmalıdır sonucuna varılmıştır. 2020 NCCN kılavuzunda postmenopozal hastalarda 5 yıl Aİ tedavisini takiben 5 yıl Aİ tedavisi kategori 2A olarak önerilmektedir[18].

## HORMON RESEPTÖR POZİTİF MEME KANSERİNDE GELECEK TEDAVİLER

Siklin proteinleri hücre döngüsündeki mitoz safhasının kontrol basamağını oluştururlar. Bu proteinlerden siklin-D-siklin bağımlı kinaz 4/6'nın (CDK 4/6) hormon reseptörü pozitif meme kanserinde hormonal tedavilere karşı dirençten sorumlu olduğu, artmış aktivite sonucu kanser hücresinde aşırı çoğalmaya neden olabildiği bilinmektedir. CDK4/6 inhibitörleri bu proteini baskılayarak etki göstermektedirler. Meme kanserinde ER yolağı da CDK4/6 kontrol basamağından kaçarak tümör büyümesine neden olmaktadır[45]. Bu nedenle, ER ve CDK4/6 yolağının birlikte inhibe edilmesinin hem hormonoterapi rezistansı gelişmesinin engellenmesi hem de tümör büyümesinin geciktirilmesi açısından daha etkin bir tedavi yöntemi olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda da metastatik ve rekürren meme kanserinde hormonoterapi ile birlikte CDK4/6 inhibitörlerinin birinci basamakta kullanılması kılavuzlarda yerini almıştır[18].

Son yıllarda erken evre HR+ meme kanserinin adjuvan tedavisinde CDK4/6 inhibitörlerinin kullanılması gündeme gelmiştir. MonarchE çalışması adjuvan tedavide hormonoterapi ile birlikte abemaciclib kullanımının

invaziv hastalıksız sağkalımda anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir[46]. Çalışmaya 5637 yüksek riskli (en az dört aksiller lenf nodu pozitif veya 1-3 nod pozitif ve tümör boyutu ≥5 cm, grad 3, Ki-67≥%20 olan) hasta dahil edildi. Endokrin tedaviye ek olarak 300 mg/gün abemaciclib kullanımı ile 15 aylık takip sonunda invaziv hastalık riskinin %25.3 azaldığı görüldü. Hastalıksız sağkalımda da benzer sonuçlar elde edildi, rekürrens riskinde %28.3 azalma mevcuttu. İki yıl sonunda HS, abemaciclib kolunda %96.3 iken yanlızca hormonoterapi alan kontrol grubunda %90.3 idi. Çalışmanın sonuçları pratik değiştirici olarak yorumlandı. MonarchE çalışmasının aksine palbociclib + endokrin tedavi ile tek başına endokrin tedaviyi değerlendiren PALLAS çalışmasının sonuçları anlamlı değildi[47]. Evre 2-3 5760 HR+ meme kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada, 23.7 ay sonunda palbociclib ve endokrin tedavi ile yalnızca endokrin tedavi alan gruplar arası invaziv hastalıksız sağkalım %88.2 vs %88.5 idi. Yan etki palbociclib kolunda daha fazla iken rekürrenssiz sağ kalımda da anlamlı farklılık saptanmadı. Metastatik tedavide benzer etkiye sahip iki ajanın adjuvan tedavide çok farklı sonuçlar vermesi çalışma metod ve gruplarının farklılığına dayandırılabilir. Çalışma sonuçlarının pratiğe nasıl yansıyacağını ise önümüzdeki günler gösterecektir.

## SONUÇ

Endokrin tedavi, hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında önemli bir tedavi basamağıdır. Tedavi seçimi hastanın menopoz durumuna göre yapılmaktadır. Premenopozal hastalarda 5-10 yıl süreyle adjuvan 20mg/gün tamoksifen kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalar <35 yaş, kemoterapi alması gerekli olan yüksek riskli saptanan hastalarda OFS'nin tedaviye eklenmesinin hastalık nüksünü ve sağ kalımı arttırdığını göstermektedir. Postmenopozal hastalarda standart tedavi tamoksifen veya Aİ'dir. Tedaviye Aİ ile başlanan hastalarda 5 yılın sonunda tedavi süresini 5 yıl daha uzatmak değerlendirilmelidir. Tamoksifen ile tedaviye başlanan hastalarda ise tedaviye Aİ ile devam ederek 5 yıla tamamlamak veya 5 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında + 5 yıl Aİ ile tedavinin 10 yıla tamamlanması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR


(1) *Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136: E359-E86.*

(2) *WebMD. Types of Breast Cancer: ER Positive, HER2 Positive, and Triple Negative. 2012.*

(3) *Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38: 1346.*

(4) *Phillips T, Murray G, Wakamiya K, et al. Development of standard estrogen and progesterone receptor immunohistochemical assays for selection of patients for antihormonal therapy. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007; 15: 325.*

(5) *Harinhand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine Therapy for Breast Cancer.In: Bland KI, Copeland III EM,eds. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia 2009: 1263-85.*

(6) *Jordan VC, editor. Long-term tamoxifen treatment for breast cancer. Madison (WI): University of Wisconsin Press; 1994. p. 289.*

(7) *Fugh-Berman A, Epstein S. Tamoxifen: disease prevention or disease substitution? Lancet. 1992; 340: 1143-5.*

(8) *Knabbe C, Lippman ME, Wakefield LM. et al. Evidence that TGF-β is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. Cell. 1987; 48: 417-28.*

(9) *Butta A, MacLennan K, Flanders KC. et al. Induction of transforming growth factor β1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. Cancer Res. 1992; 52: 4261-4.*

(10) *Colletti RB, Roberts JD, Devlin JT, Copeland KC. Effect of tamoxifen on plasma insulin-like growth factor I in patients with breast cancer. Cancer Res. 1989; 49: 1882-4.*

(11) *Pollak MJ, Costantino C, Polychronakos SA. et al. Effect of tamoxifen on serum insulin-like growth factor I levels in stage I breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1990; 82: 1693-7.*

(12) *Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond 5 years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 1828-33.*

(13) *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: 1687-717.*

(14) *Dennis A, Casciato MD, Territo MS. Klinik Onkoloji El Kitabı. Kanser Kemoterapi Ajanları, 6. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basımevi, 2012, 97.*

(15) *Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. Semin Oncol. 2003; 30: 3-11.*

(16) *Brufsky A, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvan letrozole: Z-FAST Study 36 month follow-up results. Clin Breast Cancer. 2009; 9: 77-85.*

(17) *Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 1529.*

(18) *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1.2020 (NCCN.org).*

(19) *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Cancer Stat Facts: Female breast cancer. http: //seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html.*

(20) *LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group.Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvan treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvan trials. Lancet. 2007; 369: 1711-23.*

(21) *Goel S, Sharma R, Hamilton A,Beith J. LHRH agonists for adjuvan therapy of early breast cancer in premenopausal women (Review) The Cochrane Collaboration Cochrane Database Syst Rev. 2009; 4: 1-33.*

(22) *Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR. Adjuvan ovarian supression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 436-46.*

(23) *Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvan Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2014; 371: 107-18.*

(24) *Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvan Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. J Clin Oncol. 2016; 34: 1684-71.*

(25) *Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. Ann Oncol. 2013; 24: 674.*

(26) *Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 5138-47.*

(27) *Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). J Clin Oncol. 2016 (suppl; abstr 505).*

(28) *Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS). Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013; 381: 805-16.*

(29) *Gray RG, Rea D, Handley K, et al. ATTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013: 31.*

(30) *Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T. Anastrozole alone and combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvan treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet. 2002; 359: 2131-39.*

(31) *Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF,et al. Breast International Group (BIG).1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in post-*

*menopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353; 2747-57.*

*(32) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Parideans R, Jassem J, et al. A Randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med. 2004; 350: 1081-92.*

*(33) Dubsky PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Pöstbelger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and Anastrozole As a Sequencing Strategy: A Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Patients With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012; 7: 722-28.*

*(34) Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvan tamoxifen combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. Lancet. 2005; 366: 455-62.*

*(35) Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 5138-47.*

*(36) Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvan trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010; 28: 509-18.*

*(37) De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19: 474.*

*(38) Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27: a randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol. 2013; 31: 1398-404.*

*(39) Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntly K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvan Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE). Trial. J Clin Oncol. 2017; 35: 1041-48.*

*(40) Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017; 377: 1836.*

*(41) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 1793-802.*

*(42) Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham L, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane (EXE). as extended adjuvan therapy after 5 years of tamoxifen (TAM).: Intent to treat analysis of National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol. 2008; 26: 1965-71.*

*(43) Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvan therapy to 10 years. N Engl J Med. 2016; 375: 209-19.*

*(44) Gray R, et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: A meta-analysis of 22.192 women in 11 randomized trials. SABCS 2018; Abst GS3-03.*

*(45) Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. Curr Cancer Drug Targets. 2017; 17 (7): 637-49.*

*(46) Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020: JCO2002514.*

*(47) Mayer EL, Gnant MI, DeMichele A, et al. PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer. Ann Oncol. 2020; 31: S1145.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# NEOADJUVAN TEDAVİ: HASTA VE TEDAVİ SEÇİMİ

Dr. Kezban Nur Pilancı
*Bahçelievler Memorial Hastanesi*

***Özet***

*Meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi; kemoterapi, hedefli ajanlar ve son zamanlarda önemi artan endokrin tedaviden oluşmaktadır. Lokal ileri meme kanserinde alt gruba bakılmaksızın tercih edilebilir iken, bazı erken evre meme kanserli hastalarda da önemi gittikçe artmaktadır. Tedavide başlıca amaç; meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, daha sınırlı aksilla cerrahisi yapmak, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve sistemik rekürrens riskini azaltmaktır. Tedavi etkinliğini ölçmede kullanılan başlıca parametre, patolojik tam yanıttır ve alt gruplara göre değişkenlik gösterir. Tedavi stratejisi; moleküler alt gruba, hastanın yaşına, performans durumuna ve tercihine göre bireyselleştirilebilir. Neoadjuvan rejimlere immunoterapi ve özellikle hormon reseptör pozitif grupta hedefli tedavinin eklenmesi araştırma altındadır.*

***Abstract***

*In breast cancer treatment, neoadjuvant systemic therapy consists of chemotherapy, targeted agents and endocrine therapy, which has become more important recently. While the importance of neoadjuvant systemic therapy is increasing in some patients with early stage breast cancer, it is the preferred treatment method in locally advanced breast cancer, regardless of the subgroup. The main goals in neoadjuvant systemic therapy are: to enable breast-conserving surgery, to reduce extent of axillary surgery, to evaluate response to treatment and to reduce the risk of systemic recurrence. The main parameter used to measure treatment efficacy is pathological complete response(pCR). pCR varies according to subgroups. It is possible to individualize the treatment strategy according to molecular subgroup, patient's age, performance status and preference. It is under investigation to add immunotherapy and targeted therapy, especially in the hormone receptor positive group to neoadjuvant regimens.*

## Giriş

Neoadjuvan tedavi, başka bir deyişle preoperatif tedavi, definitif cerrahi öncesi meme kanserinin sistemik tedavisi olarak adlandırılır[1]. Nonmetastatik invaziv meme kanserinde neoadjuvan sistemik tedavi ile; cerrahi öncesi tümör küçülmesi sağlayarak meme ve aksillaya daha az genişlikte cerrahi olanağı sağlamak, uzak organ rekürrens riskini azaltmak ve tedaviye yanıt ile ilgili bilgi edinmek amaçlanmaktadır[2, 3, 4]. Neoadjuvan sistemik tedavi, başlıca kemoterapi ve hedefli tedaviden oluşur, ama hastaların belli bir kısmında neoadjuvan endokrin tedavinin rolü artmaktadır.

Tedavi öncesi değerlendirmede; hastalığın klinik evresi ve patoloji konfirme edilmelidir. Meme kanseri tanısı almış tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce histopatolojik inceleme ve reseptör durumu değerlendirmesi (östrojen/progesteron reseptörü (ER/PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) yapılma-

lıdır. Çoğu hastada tümör boyutunu değerlendirmek için meme ultrasonu yeterli olmaktadır ancak, magnetik rezonans görüntüleme (MRI) multifokal veya multisentrik hastalık varlığın ı(özellikle mamografide yoğun meme dokulu hastalarda), aksiller ve internal mammarian lenf nodu veya göğüs duvarı invazyonunu değerlendirmede yardımcı olabilir. Nodal durumu değerlendirmek için meme kanseri tanısı almış tüm hastalarda aksillanın fizik muayenesi yapılmalıdır. Palpabl lenf nodları ultrason ile değerlendirilir ve lenf nodu tutulumu ile ilgili şüphe varsa (korteks kalınlığında artma ya da büyük boyut), şüpheli lenf nodundan biyopsi yapılmalıdır. Metastatik hastalığın varlığı hastanın tedavi planı ve amacını değiştirebildiği için özellikle şüpheli semptomların olduğu klinik evre 1 ve 2 hastalara ve bulgu olmaksızın evre 3 ve inflamatuvar meme kanserli hastalara evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ya da pozitron emisyon tomografi (PET)/CT gibi görüntülüme yöntemlerinden yardım alınabilir. Neoadjuvan tedaviye başlamadan önce tümörün olduğu bölgeye, özellikle tümör tamamen kaybolursa ya da önemli derecede küçülürse cerrahi rezeksiyona rehber olup hastalığın bölgesini belirlemeye katkı sağlaması için radyoopak klips yerleştirilmesi önerilir.

**Hasta Seçimi**

Lokal ileri meme kanserli hastalar (evre 3 hastalık, T3-T4 lezyon), reseptör durumuna bakılmaksızın neoadjuvan tedavi için ideal adaydır. Meme koruyucu cerrahi (MKC) isteği olan ve tümör/meme boyutu oranı yüksekliğinden dolayı MKC'nin mümkün olmadığı veya tümör lokasyonundan dolayı kozmetik sonuçların istenildiği gibi olmayacağı erken evre meme kanserli (Evre 1-2) hastalarda, neoadjuvan tedavi düşünülebilir. İlaveten, T1c gibi küçük tümörlerde bile, eğer rezidüel hastalık tanımlanırsa adjuvan ek tedavilerden fayda görebileceği düşünülerek, yanıt olasılığının fazla olabileceği üçlü negatif veya HER2 pozitif hastalıkla tedavi seçeneği olarak sunulabilir[5]. Erken evre hormon reseptörü (HR) pozitif, HER2 negatif hastalarda neoadjuvan tedavinin rolü belirsizdir ve tedavi ile patolojik tam yanıt oranları (pCR) düşük olduğu için daha çok mastektomi yerine MKC'ye olanak tanımak amaçlı yapılır[6-7-8-9].

Erken evre meme kanserinde neoadjuvan tedavi için diğer bir endikasyon, primer tümörün boyutuna bakılmaksızın sınırlı klinik nod pozitif (cN1) hastalarda aksiller nodal tutulumu azaltmaktır. Tedavi öncesi klinik N1 hastalarda (biyopsi ile konfirme nod pozitif, klinik muayenede fikse değil), aksilla yönetimi neoadjuvan tedavi ile, klinik pozitiflik devam ediyorsa veya ultrason ile nodal tutulum persiste ise aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ve ardından radyoterapi, klinik ve/veya ultrason ile nod negatif ise genellikle ALND'den kaçınılır ve sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) önerilir ve böylece lenfödem ve diğer lokorejyonel komplikasyonlar azalmış olur[10-11]. Tedavi öncesi yaygın nodal tutulum (cN2, cN3) varsa, neoadjuvan tedaviye klinik yanıttan bağımsız olarak ALND ve rejyonel nod radyoterapi önerilir.

Tanı anında, gebelik veya kısa dönem antikoagülan kullanımı (yeni pulmoner emboli, koroner stent vs) gerektiren cerrahi için medikal kontrendikasyonu olan hastalarda neoadjuvan sistemik tedavi ile başlanılabilir. Ayrıca, meme rekonstrüksiyonu ile ilgili plastik cerrah ile konsültasyon, genetik test sonuçlarını beklemek, araya giren hastalıklar (salgın vs)ın çözümlenmesi gibi cerrahiyi geciktirebilecek durumlarda tedavinin gecikmemesi için hasta ve tedavi eden klinisyen beraber karar vererek tedaviye başlayabilir.

**Yanıt Değerlendirme**

Neoadjuvan tedavi süresince her siklus öncesi yanıt değerlendirme amaçlı meme ve aksillanın fizik muayenesi ve tedavi tamamlandığında da görüntüleme çalışmaları yapılır. Neoadjuvan tedavi sonrası tekrar meme görüntülemesi, multisentrik hastalıklı hastalarda, yaygın kalsifikasyonda veya MKC için net kontrendikasyon durumlarında veya hastanın mastektomi tercihinde gerekli olmayabilir. Fizik muayenede progresyon şüphesi olduğunda görüntüleme daha erken yapılmalıdır. Final patolojik analizdeki tümör çapı ile fizik muayene ve görüntüleme (mamografi, ultrason, MRI) arasında korelasyon vardır[12-13-14]. Neoadjuvan tedavi sonrası önerilen cerrahi zamanı tedaviye bağlı toksisitelerin azaldığı zaman, yani genellikle 3-6 hafta içindedir.

Meme kanserinde hastalık yönetiminde, klinik ve patolojik evreleme kullanılır. Patolojik tam yanıtın en yaygın kabul gören tanımı; meme ve aksilla lenf nodunda invaziv rezidüel hastalık yokluğudur (ypT0/ypN0). Meme ve aksillada pCR başarısı sağkalım artışı ile koreledir[15-16]. Cortazar ve arkadaşlarının yaptığı CTNeoBC neoadjuvan meme kanseri çalışmalarının havuz analizinde pCR ve uzun dönem sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 11955 hastanın dahil edildiği analizde meme ve aksillada pCR sadece memede pCR ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda hastalıksız ve toplam sağkalım saptanmıştır. Tümör alt tiplerine göre analiz edildiğinde en agresif alt tiplerde (üçlü negatif ve HER2 pozitif meme kanseri) en yüksek oranda pCR görülür. pCR elde edildiğinde üçlü negatif meme kanseri için ölüm riski %84, HER2 pozitif HR negatif (trastuzumab alan) için %92, HR pozitif/HER2 negatif, grade 3 hasta

için %71 azalır[17]. Benzer şekilde I-SPY2 çalışmasından gelen sonuçlarda meme kanserinin tüm alt tiplerinde pCR ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki saptanmıştır[18].

Neoadjuvan tedavi süresince tümör progresyonu görülme oranı %5'in altındadır. Progresyon gelişen hastalarda eğer operabl ise cerrahi yapılabilir veya mevcut tedavi kesilip diğer sistemik tedavi rejimlerine geçiş yapılmalıdır. İnoperabl hastalar, cerrahi fırsatı yaratmak ve tümör kitlesini küçültmek amaçlı, yeni basamak tedavi veya radyoterapi için değerlendirilmelidir. Neoadjuvan tedavi süresince metastatik hastalık gelişen hastalarda hastalığın boyutu ve tümör alt tipi ile uyumlu olarak evre 4 hastalık için uygun olarak tedavi edilmelidir. Bir hastaya neoadjuvan tedavi önerilirken tedavinin potansiyel faydası ve amacının tanımlanması önemlidir ve meme cerrahisi ve medikal onkolojinin dahil olduğu konseyde karar verilmelidir.

**Hormon Reseptörü Pozitif Meme Kanserinin Neoadjuvan Yönetimi:**

Tüm meme kanserlerinin %70-80'ini HR pozitif meme kanseri oluşturur. HR pozitif meme kanserinde tedavi seçimi, neoadjuvan kemoterapi (NAK) ve ardından cerrahi, neoadjuvan endokrin tedavi (NET) ve ardından cerrahi ya da önce cerrahi, ardından adjuvan tedavidir.

NAK; HR pozitif tümörleri küçültebilir ve cerrahiye uygun hale getirebilir. Ancak, daha proliferatif histolojiye sahip alt tiplere göre, HR pozitif kanserlerde (özellikle Luminal A) pCR olasılığı çok azdır[8, 17, 19]. Cortazar ve arkadaşlarının metaanalizinde, erken evre veya lokal ileri meme kanserli yaklaşık 12000 hastada; 2616 HR pozitif, HER2 negatif ve 1015 HR pozitif HER2 pozitif hasta (701'i trastuzumab almış) dahil edilmiş[17] ve tüm biyolojik alt tipler arasında ortalama pCR %22 iken, üçlü negatif veya HER2 pozitif meme kanseri gibi daha agresif veya yüksek dereceli hastalarda daha yüksek (kemoterapi ve trastuzumab ile %30-50), HR pozitif hastalarda ise % 20'den azdır. HR pozitif HER2 negatif hastalar arasında pCR oranı; yüksek dereceli tümörlerde, düşük ve orta dereceliye göre daha yüksektir (%16 vs 8)(17). NET ile ER pozitif hastalarda pCR oranı yalnızca %2-10'dir[20, 21]. pCR elde edilenlerde, edilmeyenlere göre sağkalım sonuçları artmıştır (OS, HR: 0.43)[17]. HR pozitif, HER2 pozitif meme kanseri için tedavi genellikle HER2 hedefli tedavi ile kemoterapi şeklinde olur.

Premenopozal HR pozitif, HER2 negatif hastada, büyük tümör ve/veya lokal ileri meme kanseri için NET'den çok kemoterapi önerilir. Eğer hasta NAK almayı reddediyorsa (veya uygun bir aday değilse), mümkünse cerrahi tedavi ile ilerlemek önerilir. Premenopozal kadınlar için NET ile ilgili kanıt, faz 2 çalışmalar ile sınırlıdır[22, 23], fakat kemoterapiye göre yanıt oranlarının daha kötü olduğu kanıtlanmıştır[23]. GEICAM çalışmasının alt grup analizinde 51 premenopozal kadında, NAK (4 siklus epirubisin/siklofosfomid (EC), ardından 4 siklus dosetaksel) alanlarda yanıt oranları %75, NET (toplam 24 hafta eksemestan ve beraberinde goserelin) alanlarda %44'dür[23].

Postmenopozal kadında ise endokrin tedavi bir alternatif olarak sunulabilmesine rağmen neoadjuvan tedavi için çoğunlukla yanıt oranlarını ve sağ kalım faydasını gösteren kemoterapi önerilir[17]. NET ile sağkalım datasına henüz ulaşılamamıştır ancak düşük toksisite profili ile NAK kadar MKC oranı ve benzer yanıt oranları ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır[23, 24, 25, 26]. Bu nedenle, HER2 negatif tümörlerde HR kuvvetli pozitifse NET kabul edilebilir bir seçenektir. Güçlü HR ekspresyonu (ER için ≥ %50 üzeri veya Allred skor 7 veya 8) ve düşük proliferatif indeks (ki 67<10-15) varsa NET'e yanıt daha olasıdır. Endokrin tedaviye yanıtın Allred skoru tarafından ifade edilen ER ekspresyonun düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir. 324 postmenopozal HR pozitif meme kanserli kadın tamoksifen veya letrozolü 4 ay kullanıyorlar. Yanıt oranları Allred skoru 7-8 olanlarda letrozol ile 60 üzerinde ve tamoksifen ile %30-45 iken, Allred skoru 0-2 olanlarda %0'dır[27]. Medikal komorbidite neden ile kemoterapi alamayacak hastalarda NET, cerrahi sonuçları ve kozmezisi iyileştirmeye olanak tanıyabilir. Diğer bir neoadjuvan çalışmada olan Semiglazov ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında; 239 postmenopozal HR pozitif evre 2-3 meme kanseri, neoadjuvan tedavi için randomize ediliyor. Endokrin tedavide aromataz inhibitörü (AI) (eksemestan veya anastrozole) 3 ay boyunca verilmiş ve kemoterapi kolunda ise 4 siklus doksorubisin+paklitaksel 21 günde 1 verilmiş[25]. Bu çalışmanın sonucunda; eksemestan ve anastrozol ile kemoterapi arasında toplam yanıt oranlarında fark yoktur (67,62,63 %, sırasıyla). Kemoterapi ile karşılaştırıldığında neoadjuvan AI ile klinik yanıta kadar geçen ortalama süre (57 vs. 51 gün) ve pCR oranları (%3 vs. %6) benzerdir. NET ile MKC oranında artış trendi vardır (%33 vs %24). Kemoterapi alan hastalarda nötropeni (%43), nöropati (%30), alopesi (%79), yani yan etkiler daha fazladır. Endokrin tedavi ile sıcak basması, halsizlik, vajinal kuruluk oranı daha yüksek ama kemoterapide görülen yan etkiler yoktur[25]. GEICAM tarafından yapılan çalışmada, HR pozitif HER2 negatif meme kanserli 95 hastanın postmenopozal grubunda (54 hasta) 3 haftada 1, 4 kür EC ardından 3 haftada 1, 4 kür dosetaksel ile 24 hafta eksemestan karşılaştırılmış ve kemoterapi için yanıt oranı %57 iken endokrin tedavide

%52'dir ve istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur[23]. Neoadjuvan tedaviye yanıt ne olursa olsun cerrahi için aday olması beklenmeyen hastalar için primer endokrin tedavi sunulmalıdır.

**Hangi Endokrin Tedavi?**

Klinik çalışmalar ve metaanalizlerin sonuçlarına göre postmenopozal kadınlar için AI ile sonuçlar tamoksifene göre daha olumlu görülmüş ve NET'de tercih edilmişlerdir[24, 26, 28]. Letrozol ve tamoksifenin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada; MKC için uygun olmayan 337 kadın dahil edilmiş 4 ay letrozol 2,5 mg/gün ile tamoksifen 20 mg/gün kollarına randomize edilmiş ve ardından cerrahi yapılmıştır[29]. Letrozol ile; toplam yanıt oranı (55 vs 36 %), MKC oranı (45 vs 35 %), HER2 pozitif hastalar arasında yanıt oranı(88 vs 21%) ve HER2 negatif hastalar arasında toplam yanıt oranı (55 vs 42 %) daha yüksektir[29]. Anastrozol ve tamoksifenin karşılaştırıldığı PROACT çalışmasında; HR pozitif meme kanseri tanılı 451 hasta neoadjuvan 3 ay anastrozol ve tamoksifene randomize ediliyor[28]. Toplam yanıt oranında iki kol arasında anlamlı bir fark yoktur (40 vs 35%, sırasıyla). Çalışma başında MKC için aday olduğu düşünülmeyen ve kemoterapi almayan hastalarda cerrahi şansında artış tamoksifene göre anastrozol ile daha yüksektir (43 vs 31 %)[28]. Neoadjuvan tedavide AI'leri arasında benzer klinik sonuçlar olduğu kanıtlarda ileri sürülmektedir. ACOSOG Z1031 çalışmasında 377 postmenopozal, evre 2-3, kuvvetli ER pozitif meme kanserli kadın, cerrahi öncesi 16-18 hafta eksemestan, letrozol ve anastrozole randomize edilmiş[30]. Klinik yanıt oranları eksemestan ile %63, letrozol ile %75 ve anastrozol ile %69 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ayrıca, MKC oranlarında da fark yoktur[30]. AI'yi tolere edemeyen (osteoporotik fraktür gibi) veya AI ilişkili osteoporoz riskinden kaçınmayı tercih eden kadınlar için tamoksifen uygun bir alternatiftir.

Cerrahi öncesi endokrin tedavinin süresi hastanın klinik durumu ve yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Genel yaklaşım; NET alan hastalar için planlanan başlangıç tedavi 4-6 aydır. Ancak, herhangi bir zamanda hastalık progresyonu meydana gelirse, eğer uygunsa direkt cerrahi ile devam edilebilir. Hastalık progresyonu yokluğunda; endokrin tedavinin 4-6 ayından sonra tümör MKC için uygunsa definitif cerrahi tedavi yapılır. Neoadjuvan 24 hafta eksemestan ile tedavi edilen 102 kadının dahil edildiği bir çalışmada yanıt oranı %58 ve başlangıçta mastektomi gerektiren hastalar arasında MKC oranı %68'dir[31]. Eğer endokrin tedavi ile ya stabilse ya da yanıtlı ancak MKC'ye uygun değilse, önümüzde iki seçenek vardır. Eğer uygunsa mastektomi ile ilerlemek veya 6-12 ay total tedavi süresi olacak şekilde yanıtı klinik monitorizasyon ile takip ederek tedaviyi uzatmanın yararları ve riskleri tartışılmalıdır. HR pozitif, lokal ileri veya başlangıçta mastektomi gerektiren meme kanserli 134 hastalık bir çalışmada 3 ayın ötesinde letrozol tedavisine devam etmek MKC için uygunluğu %60'dan %72'ye çıkarmıştır[32]. Hastaların %2'sinde hastalık progresyonu gelişebilir. Tedavi süresi 6 aydan 2 yıla kadar uzayabilir. Progresyon durumunda kemoterapi için aday olabilen hastalara kemoterapi önerilir. Kemoterapi veya cerrahi için aday olamayacak hastalarda radyoterapi uygun olabilir.

NET'den fayda görmesi olası hastaları tahmin etmek için yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bunlardan başlıcası endokrin tedaviye yanıtın prediktörü olarak araştırılan gen ekspresyon testleridir. 21 gen Oncotype DX rekürrens skoru (RS) birçok çalışmada değerlendirilmiştir[33, 34]. Örneğin; HR pozitif, >3 cm tümörde neoadjuvan tamoksifen veya anastrozol ile tedavi edilen postmenopozal 87 kadın arasında orta veya yüksek RS'lu hastalar (her iki grupta da %31) ile karşılaştırıldığında en yüksek yanıt oranı (%64) düşük RS'lu hastalardadır[34]. Bu çalışma ile düşük RS'lu tümörlerin endokrin tedaviye daha duyarlı olduğu gösteriliyor. Diğer yandan yüksek RS'lu hastalar düşük RS'lular ile karşılaştırıldığında NAK ile pCR oranı daha yüksektir. Pease ve arkadaşlarının çalışmasında T1-3 HR pozitif HER2 negatif meme kanserli 989 hastada NAK öncesi RS değerlendirilmiş ve çok değişkenli analizde pCR ile yüksek RS ilişkisi gösterilmiştir[33]. Benzer şekilde HR pozitif HER2 negatif meme kanserli 217 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada 12 gen EndoPredict Moleküler Skor (MS) değerlendirilmiş ve düşük MS'lu hastaların NAK'dan fayda görmesi çok olası değilken, yüksek MS'lu hastalarda ise NET'e direnci predikte edebileceği gösterilmiştir[35]. Lobuler histolojili tümörlerde NET tartışmalıdır. Hasta bazlı karar verilmelidir. 61 invaziv lobuler karsinomlu hastanın dahil olduğu bir çalışmada 3 ay neoadjuvan letrozol tedavisi ile tümör volümünde ortalama küçülme klinik olarak ölçülmüş ve %66 bulunmuştur[36]. Ancak pCR, hem kemoterapi hem de endokrin tedavi ile tedavi edilen lobuler kanserli hastalarda değişkendir.

HR pozitif hastalar için kombinasyon tedavi stratejileri araştırılıyor. Tek ajan endokrin tedavi ile karşılaştırıldığında yüksek yanıt oranları ile ilişkili iken, ek toksisite sorunu ve sağkalım verisinin eksik olması nedeniyle rutin klinik pratik için önerilmiyor. Kombinasyon tedavisinin rolünü değerlendirmek için birçok yürüyen çalışma var. Bunlardan en dikkat çekenleri; AI ile siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörü kombinasyonu (palbociclib, abemaciclib)[37, 38, 39] ve fosfoinozitid-3 kinaz

(PI3K) inhibitörleridir (teselisib)[40]. 106 yüksek riskli luminal meme kanseri tanılı hastanın randomize çalışmasında neoadjuvan palbociclib/letrozol ile kemoterapi karşılaştırılmıştır. Rezidüel kanser yükü 0-1 olma oranı (%8 vs %16)[41], klinik yanıt ve MKC oranları karşılaştırıldığında palbociclib /letrozol kombinasyonu ile güvenlik profili daha iyidir. Yalnız başına AI'ye göre NEK'e CDK 4/6 inhibitörleri eklendiğinde sonuçların iyileştiği belirsiz. neoMONARCH çalışmasının ön sonuçlarında neoadjuvan tedavide anastrozole abemaciclib eklendiğinde tek başına anastrozole göre Ki-67 seviyesi azalmıştır[37]. Hedefli ve endokrin tedavi kombinasyonunun diğer bir örneği, LORELEI çalışmasında neoadjuvan letrozole taselisibin eklenmesi ile objektif yanıt oranları artmıştır (50 vs 39%). Fosfatidilinozitol 4-5 bifosfat 3 kinaz katalitik subunit alfa (PIK3CA) gen mutasyonlu hastalarda görülen yarar daha da büyüktür (56 vs 38%)[40]. CDK 4/6 ve PI3K inhibitörünü rutin neoadjuvan tedavide kullanmadan önce ileri dataların sonuçlarına ihtiyaç vardır. Neoadjuvan letrozol ve kemoterapi ile tek başına kemoterapinin karşılaştırıldığı 101 postmenopozal kadının randomize edildiği çalışmada, kombinasyon tedavisi ile yüksek klinik yanıt oranları (28 vs 10%) ve pCR oranları (26 vs 10%) gözlenmiştir[42]. Ama klinik pratikte tercih edilen bir yaklaşım değildir.

Neoadjuvan tedavisi tam olarak tamamlanamayan hastalar için tedavinin planlanan kısmı adjuvan tedavide verilir. Medikal veya kişisel nedenlerden dolayı kemoterapiye aday olamayan ve NET alan hastalarda parsiyel veya komplet yanıt elde edilmişse, adjuvan tedavide de kemoterapi kullanılmayabilir. NET ile stabil hastalık varsa cerrahi ile devam edilebilir ya da kontrendikasyon yoksa kemoterapi verilebilir. Tüm HR pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan aşamada alıp almadığına bakılmaksızın adjuvan endokrin tedavi ile devam edilmelidir.

### Üçlü Negatif Meme Kanseri İçin Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavinin primer amacı daha sınırlı cerrahi olanağı sağlamak için hastalık boyutunu sınırlamak olduğu için, tedavi boyunca hastalık progresyonu kanıtı yoksa definitif cerrahi öncesi planlanan tüm kemoterapilerin verilmesi önerilir. Üçlü negatif meme kanseri için neoadjuvan tedavide kemoterapi standarttır. Yaygın şekilde kullanılan rejimler; Antrasiklin bazlı tedavi (doxorubisin+siklofosfomid) (AC) ardından taksan (paklitaksel veya dosetaksel) veya antrasiklinsiz tedavi (dosetaksel+siklofosfomid) (TC) olarak gruplandırılır.

HER2 negatif hastalar antrasiklin bazlı rejim (4 siklus doz yoğun 2 haftada 1 AC) ardından ya 12 hafta, haftalık paklitaksel ya da 2 haftada bir 4 siklus paklitaksel tercih edilir[43]. Neoadjuvan tedavide çok sayıda çalışma antrasiklin bazlı rejime hem eşzamanlı hem de ardışık taksan eklenmesinin artmış yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir[44-46]. Rastogi ve arkadaşlarının çalışmasında (NSABP B27) 2411 hastaya 4 siklus neoadjuvan AC verilmiş ve sonrasında 4 siklus dosetaksel 100 mg/m2, 3 haftada 1 veya gözlem veya 4 siklus adjuvant dosetaksel olarak randomize edilmiştir[44]. İster cerrahi öncesi ister cerrahi sonrası verilsin, dosetaksel eklenmesi toplam sağkalım üzerine (OS yalnızca neoadjuvan AC ile %74, dosetaksel içeren kollarda %75) ve hastalıksız sağkalım üzerine (59% vs 62%) etkili olmamasına rağmen, pCR oranını %13'den %26'ya çıkarmıştır[44]. Antrasiklin alan hastalarda, devamında seçilecek taksan tedavisinde, genellikle haftalık ya da doz yoğun paklitaksel tercih edilir. Prospektif neoadjuvan tek çalışma antrasiklin ve taksanı ardışık vererek pCR oranlarını değerlendiren Neo-tAnGo çalışmasında 831 hasta, 4 siklus EC ardından paklitaksel(+/- gemsitabin) veya tam tersi sıra ile randomize edilmiş. Paklitaksel (-/+ gemsitabin) önce alan hastalarda pCR %20 iken, EC rejimini ilk alanlarda pCR %15 ve istatistiksel olarak önemli bir fark vardır[47]. Bu data taksanı ilk vermeyi seçmeyi desteklemekte iken her iki sıralamada kabul edilebilir seçeneklerdir. Taksana karşı daha öncesinde hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş veya steroid kontrendikasyonu olan hastalarda nanopartikül albumin-bound paklitaksel uygun bir alternatiftir. GeparSepto çalışmasında standart haftalık paklitaksel ile karşılaştırıldığında nab paklitaksel ile pCR ve invaziv hastalıksız sağkalım artmıştır, fakat daha fazla toksisite ile ilişkili olduğu görülmüştür[48]. Nabpaklitaksel ile pCR özellikle üçlü negatif meme kanserinde daha yüksektir (%48 vs %26). Ancak, ciddi yan etki insidansı, özellikle grade 3 periferik nöropati nabpaklitaksel alan hastalar arasında daha fazladır (26 vs 21%)[48]. GeparSepto çalışmasından gelen sonuçlara göre, toksisite ve maliyet avantajı nedeni ile kontrendikasyon olan bir durum yoksa paklitaksel ile devam edilmesi önerilir.

Adjuvan tedavide olduğu gibi neoadjuvan tedavide de antrasiklinsiz bir rejim, özellikle kardiak risk faktörlü (hipertansiyon, diabet), ileri yaşta veya kemoterapi almak istemeyen hastalar için uygun bir seçenektir. TC rejiminin neoadjuvan çalışması göreceli daha azdır. Ulaşılabilir datalarda pCR oranlarının düşük olduğu kanıtlanmıştır (%7 vs 17), fakat bu çalışmalar HR pozitif, HER2 negatif hastalardadır ve bu grupta pCR başarısının düşük olduğu bilinmektedir[49, 50]. Blum ve arkadaşlarının adjuvan tedavide 6 siklus TC ile antrasiklin bazlı rejimleri karşılaştırdığı çalışmanın sonuçları neoadjuvan

seçimler için bilgi verebilir[51]. Alt grup analizde antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağkalım ılımlı bir şekilde daha iyidir (%91 vs %88), özelikle 4 veya daha fazla tutulmuş lenf nodu olan HR pozitif veya üçlü negatif/nod pozitif hastalarda antrasiklinin eklenmesi faydalıdır. Nod negatif/üçlü negatif veya HR pozitif/sınırlı nod pozitif (1-3 lenf nodu pozitif) hastalarda antrasiklin eklenmesinin faydası minimaldir[51]. Sonuç olarak, TC kombinasyonu adjuvan tedavide HER2 negatif hastalıkta yaygın bir şekilde kullanılır ve özellikle düşük ve orta riskli hastalarda ve antrasiklin kullanımından kaçınmak isteyen hastalarda neoadjuvan tedaviye adapte edilebilir. NAK'de üçlü negatif meme kanserli hastalarda karboplatinin eklenmesi dışında adjuvant tedavi ile farklı rejimleri kanıtlayan veri yoktur ve bu yüzden sıklıkla adjuvant kemoterapi ajanları, dozları, şemaları kullanılır.

Üç randomize çalışmada NAK rejiminde antrasiklin ve paklitaksel içeren tedaviye karboplatin eklemekle pCR oranlarında artış saptanmıştır[52, 53]. Bu datalar NAK'da üçlü negatif meme kanserli evre 2-3 hastalarda, haftalık paklitaksele carboplatinin eklenmesinin katkısını desteklerken hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkisi net olmadığı için ve ek hematolojik ve nörolojik toksisite nedeniyle standart haline gelememiştir. BrighTNess çalışmasında 634 evre 2-3, üçlü negatif meme kanserli hasta; paklitaksel (haftalık)/AC veya aynı tedavinin paklitaksel kısmına 3 haftada 1 karboplatin eklenmesi veya karboplatin ve oral poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü olan veliparib eklenmesi karşılaştırılmıştır[54]. Karboplatinin eklenmesi pCR oranlarını %3'den %58'e çıkarmakta iken veliparib eklenmesi ile pCR oranında artış olmamıştır[54]. Bu sonuçlar diğer çok merkezli çalışmalardaki antrasiklin ve taksan içeren rejimler ile %22-39, karboplatinli eklenmesi ile %48-60 olan pCR sonuçları ile benzerdir. Bu sonuçlar karboplatinin eklenmesi ile artan hematolojik toksisite nedeniyle tedavinin erken kesilmesi oranının artmasına rağmen elde edilmiştir. Üçlü negatif meme kanserinde neoadjuvan tedaviye karboplatin eklenmesinin hastalıksız ve toplam sağkalım artışı yapıp yapmadığını kesin olarak tanımlamak için dizayn edilmiş randomize çalışma olmamakta iken GeparSixto araştırmacılarının yaptığı çalışmada neoadjuvan haftalık paklitaksele, karboplatin eklenmesi ile hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak önemli bir gelişme sağlanmıştır (%86 vs 76; HR: 0.56), ve 47 aylık median takipte toplam sağkalımda artış trendi mevcuttur (%92 vs 86; HR: 0.60)[55]. Üçlü negatif meme kanserinde NAK'da, haftalık paklitaksele eklenecek karboplatinin haftalık veya 3 haftada bir verilmesini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Ancak, KEYNOTE-522 çalışmasında araştırmacılar, 3 haftada 1(area under the curve (AUC- 5)) ve haftalık (AUC 1.5) karboplatin arasında karşılaştırma yapmaya olanak tanıdılar. 596 hastanın %58'i haftalık tedavi aldı ve 3 haftada 1 alan hastalar ile karşılaştırıldığında pCR oranları benzerdir[56]. Sonuç olarak, üçlü negatif meme kanserinde standart NAK'a karboplatin eklenmesi pCR oranlarında en az %20 artış sağlıyor.

Herediter Meme Kanseri Yatkınlık Geni (BRCA) 1-2 mutasyonlu kadınlarda platin bazlı tedavinin katkısının olup olmadığını araştırılmıştır. Üçlü negatif meme kanserli, hem germline BRCA-mutasyonlu hem de BRCA mutasyonu olmayan hastalarda NAK'a karboplatin eklenmesi ile pCR başarısı daha olası iken, beklenenin aksine germline BRCA mutasyonu olmayan hastalarda, BRCA mutant hastalara göre pCR oranlarında artış daha yüksektir[57]. Örneğin BrighTNess çalışmasında karboplatin eklenmesi ile BRCA mutasyonu olmayan hastalarda pCR oranında artış %29'dan 59', BRCA mutant hastalarda ise %1'den %50'ye çıkmıştır[54]. Dahası, GeparSixto analizinin sonuçları, BRCA mutasyonu olmayan hastalarda karboplatin eklenmesi ile 35 ayda hastalıksız sağkalımda mutlak iyileşme (%11), BRCA mutant hastalardan(%4) daha fazladır[55, 58].

Standart AC ve ardından taksan (paklitaksel veya dosetaksel) tedavisine; gemsitabin, kapesitabin ve bevasizumab gibi diğer ajanların eklenmesi üçlü negatif meme kanserinde neoadjuvan tedavide klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösterememiştir[47, 52, 58].

Üçlü negatif meme kanserinde, immunoterapi ajanlarının eklenmesinin pCR oranları üzerine etkisini araştıran çalışmalar devam ediyor. KEYNOTE-522 çalışmasında; üçlü negatif meme kanserinde, NAK'a (karboplatin+paklitaksel ve ardından EC veya AC) bir programlanmış hücre ölüm protein 1 (PD-1) reseptör antikoru olan pembrolizumabın eklenmesi ile pCR oranında artış saptanmıştır (%65 vs 51), ve evre ≥3 toksisite oranları benzerdir[59]. Definitif cerrahi sonrası hastalara 3 haftada 1 adjuvan pembrolizumab veya placebo (en az 9 siklus) verilmiştir. Hem PD-L1 pozitif (69 vs 55%), hem de PD-L1 negatif (45 vs 30) grupta pCR oranlarında artış gözlenmiştir[59]. Benzer şekilde, randomize faz 2 I-SPY2 çalışmasında; neoadjuvan haftalık paklitaksele pembrolizumab eklenmesi ve ardından AC tedavisi ile üçlü negatif meme kanserinde 29 hastada (%60 vs 22) ve HR pozitif/HER2 negatif kanserli 40 hastada (30 vs 13%) pCR oranı artmıştır[60]. Faz3 Impassion 031 çalışmasında; daha öncesinde tedavi almamış evre 2-3 üçlü negatif meme kanserli 333 hastada neoadjuvan haftalık nabpaklitaksele, PD-L1 hedefli monoklonal antikor olan atezolizumab eklenip ardından AC ile devam edildiğinde pCR

oranında artma gözlenmiştir (58 vs 41%) ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PD-L1 pozitif popülasyonda pCR oranları atezolizumab ile artmıştır (%69 vs %49)[61]. Tam tersine NeoTRIP çalışmasında neoadjuvan nabpaklitaksel ve karboplatine (21 günde 1, 8 siklus) atezolizumab eklendiğinde (antrasiklin bazlı kemoterapi adjuvant tedavide veriliyor) üçlü negatif meme kanserinde pCR artışı görülmemiştir (44 vs 41%, fark istatistiksel olarak anlamlı değil), PD-L1 pozitif alt grupta da pCR oranında önemli bir artış yoktur (52 vs 48%)[62]. Faz 2 GeparNUEVO çalışmasında, üçlü negatif meme kanserinde neoadjuvan haftalık nabpaklitaksele, PD-L1 hedefli monoklonal antikor durvalumab veya placebo eklenmiş ve ardından 4 siklus EC tedavisi verilmiş[63]. Toplam popülasyonda durvalumab ile pCR oranlarında sayısal bir artış vardır (53 vs 44%), ama bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır[63]. Çalışmalardan gelen sonuçlar, NAK'a immunoterapi ajanlarını eklemenin katkısını desteklese de hala birçok soru yanıt beklemektedir.

### HER2 Pozitif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda, HER2 amplifikasyonu sinyal yolağını persiste aktive ederek sitotoksik kemoterapiye en hassas, biyolojik olarak agresif bir maligniteye yol açar. Meme kanserinin diğer alt tipleri ile karşılaştırıldığında HER2 hedefli tedavinin yokluğunda bile NAK ile pCR başarısı HER2 pozitif hastalarda en yüksek orandadır[64]. HER2 hedefli ajanların klinik çalışma sonuçlarına göre, neoadjuvan tedaviye eklendiğinde HER2'nin daha effektif inhibe edilmesine ve pCR oranlarında artmaya neden olur.

NAK, alt tipe bakılmaksızın lokal ileri meme kanserli çoğu hastada cerrahi sonuçları iyileştirir ve daha az ekstensif cerrahiye olanak sağlar. Ek olarak; erken evre HER2 pozitif (evre 1 veya 2) hastalıkta; tek veya dual HER2 hedefli tedavi ile NAK'ı takiben meme veya aksilla lenf nodunda rezidüel invaziv hastalık varsa postoperatif ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) ile tedavi edilmesi katkısından dolayı bu gruba özel neoadjuvan tedavi için aday olabilirler.

Eğer tedavi, HER2 hedefli ajanları içeriyorsa neoadjuvan tedavi ile hem klinik hem patolojik yanıt oranları yüksektir[65,66]. pCR başarısının HER2 pozitif hastalıkta, toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarında önemli derecede yükseklik ile ilişkili olduğu saptanmıştır[64,67]. 2016 yılında HER2 pozitif neoadjuvan tedavi alan yaklaşık 5800 meme kanserli hastanın dahil edildiği 36 çalışmanın metaanalizinde pCR elde edilenlerde, edilmeyenlere göre hastalıksız sağkalım (HR: 0.37) ve toplam sağkalım (HR: 0.34) oranları yüksektir[68]. HR negatif alt grupta bu ilişki daha güçlüdür (hastalıksız sağkalım için HR: 0.29).

HER2 pozitif hastalıkta standart neoadjuvan tedavi; kemoterapi ve HER2 hedefli tedaviden (trastuzumab, +/- pertuzumab) oluşur. Neoadjuvan tedavinin randomize çalışmalarının büyük kısmı NAK rejimi olarak, antrasiklin veya taksan bazlı tedavileri standart olarak alıyor. 2 veya 3 haftada bir 4 siklus (tercihen 2 haftada bir) AC, ardından 12 hafta, haftalık paklitaksel veya 3 haftada bir 4 siklus dosetaksele (AC-TH(P)) 3 haftada bir, 4 siklus veya haftalık 12 hafta olarak eklenen trastuzumab tedavisi tercih edilir[69]. Pertuzumabda taksan ile beraber başlayacak şekilde 3 haftada bir 4 siklus olarak verilebilir. Trastuzumab ve pertuzumab tedavinin AC kısmında verilmemelidir. ACOSOG Z1041 ve NSABP B-41 çalışmalarında, antrasiklin, taksan ve trastuzumab bazlı tedavi alan HER2 pozitif operabl meme kanserli hastalar arasında (hastaların neredeyse yarısı nod pozitif) pCR oranı yaklaşık %50'dir[70,71].

Antrasiklinler ile ilgili toksisite ve risklerden kaçınmak için alternatif olarak ya 6 siklus, dosetaksel/karboplatin/trastuzumab/pertuzumab (TCHP)[72] ya da 18 hafta için haftalık paklitaksel ve karboplatin/trastuzumab/pertuzumab (wPCbHP) önerilebilen rejimlerdir. Evre 2-3, HER2 pozitif meme kanserli 438 hastanın dahil edildiği faz 3 randomize TRAIN-2 çalışmasında; antrasiklin içeren kemoterapi (3 siklus 5-florourasil, epirubisin ve siklofosfomid (FEC) ardından 6 siklus paklitaksel ve karboplatin) ile antrasiklin içermeyen kemoterapi (9 siklus paklitaksel + karboplatin) karşılaştırılmış ve tüm kemoterapi siklusu boyunca her 3 haftada bir trastuzumab ve pertuzumab verilmiş ve iki kol arasında pCR oranlarında fark saptanmamıştır (67 vs 68)[73]. Bu çalışmanın güncellenen sonuçlarında antrasiklinsiz ve antrasiklin içeren rejimler için 3 yıllık hastalıksız (94 vs 93 %) ve toplam sağkalım (98 vs 98%) sonuçları benzerdir[73]. Antrasiklin alan hastalarda febril nötropeni (10 vs 1 %) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma (36 vs 22%) daha yüksek oranda gözlenmiştir. Benzer sonuçlar faz 2 çalışmalarda da gözlenmiştir. Randomize faz 2 TRYPHAENA çalışmasında; TCHP rejimi için pCR oranı 64%, antrasiklin bazlı trastuzumab ve pertuzumab içeren rejim (FEC-THP) için pCR oranı 55%, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur[74]. Sonuç olarak; non antrasiklin bazlı tedaviler, antrasiklin bazlı neoadjuvan tedaviye uygun bir alternatiftir. HER2 pozitif hastalıkta, trastuzumab ile haftalık paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu ile pCR oranı yüksek, faz 2 çalışmalar vardır[75,76].

Hem antrasiklinli hem de dosetakselli tedavi için iyi bir aday olamayan sınırda performans statuslu yaşlı hastalar için, 12-18 hafta trastuzumab ile haftalık paklitakselden oluşan(+/- pertuzumab) neoadjuvan rejim kullanılabilir. Düşük veya orta riskli (klinik evre 2A, tümör çapı 3.5 cm'den az), cerrahi öncesi tümör çapında azalma istenilen HER2 pozitif hastalar için, adjuvan tedavideki etkinlik ve tolerabilitesine dayanarak, neoadjuvan tedavinin kısa sürelisi olan (18-20 haftaya karşı 12 hafta) TC ile beraber trastuzumab, 3 haftada bir 4 siklus olarak düşünülebilir[76]. Klinik evre 1 (T1N0) HER2 pozitif hastalar için neoadjuvan tedavide eğer tümör çapında azalmaya ihtiyaç varsa (hastanın memesine göre göreceli olarak büyük kitle) veya lokasyon nedeni ile cerrahide ertelemeye ihtiyaç varsa, 12 hafta, haftalık paklitaksel ile trastuzumab adjuvan tedavideki etkinlik ve tolerabilitesine dayanarak düşünülebilir[77].

HER2 pozitif tümörler için neoadjuvan tedavinin bir komponenti olarak trastuzumabın katkısı (pCR, hastalıksız ve toplam sağkalım artışı) randomize çalışmalar ve metaanalizler ile kanıtlanmıştır. 2012'de bir metaanalizde; NAK'a trastuzumabın eklenmesi ile tedavi edilen HER2 pozitif meme kanserli yaklaşık 2000 hastada pCR oranı %23'den %40'a çıkmıştır[78]. pCR, HR durumundan bağımsız HER2 pozitif hastalar arasında hastaklıksız sağkalım ile ilişkilidir(HR: 0.39). Faz 2 NOAH çalışmasında (n=235), neoadjuvan antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapiye 3 haftada 1 trastuzumab eklendiğinde yalnızca kemoterapi ile karşılaştırıldığında pCR oranı %38'e %19'dır ve cerrahi sonrası trastuzumaba tekrar başlanarak tedavi 1 yıla tamamlanmıştır[78, 79]. Trastuzumab ile tedavi edilip pCR elde edilenlerde hastalıksız sağkalım, pCR elde edilmeyenlere göre daha iyidir (HR: 0.29)[79].

Hem erken evre hem de ileri evre HER2 pozitif meme kanseri için tüm büyük çalışmalarda trastuzumabın intravenöz (iv) formu kullanılmıştır. Fakat, bir infüzyon merkezinde komplike tedavi için hasta mobilitesi yetersizliği veya coronaviruse potansiyel maruziyet gibi güvenlik sorunları varsa subkutan (sk) veriliş yolunu önermek hastalar için uygun olabilir. HannaH çalışmasında, HER2 pozitif operabl, lokal ileri veya inflamatuvar meme kanserli yaklaşık 600 kadına neoadjuvan dosetaksel ve ardından FEC kemoterapisi verilmiş ve kemoterapi ile beraber sk veya iv trastuzumaba randomize edilmiştir. Cerrahi sonrası, trastuzumab 1 yıla tamamlanmıştır(80). Trastuzumab için serum konsantrasyonu sk trastuzumab ile daha yüksektir. Tedavi ile progresyon oranları (her iki kolda %2), yanıta kadar geçen ortalama süre (her iki kolda 6 hafta) ve pCR oranları (39 vs 34%, sk ve iv formulasyon, sırasıyla) benzerdir. Neoadjuvan tedavide kemoterapi ile verildiğinde bu tedavilerin intravenöz (iv) formları kadar benzer pCR oranları elde edildiği için FDA tarafından onaylanmış trastuzumabın sk formu kullanılabilir[80, 81].

Orjinal molekül ile karşılaştırmak için, trastuzumab biyobenzerleri üzerine çalışmalar birçok sayıda farmakolojik şirket tarafından yapılıyor. Büyük bir faz 3 denklik çalışmasının sonuçlarında, NAK alan hastalar arasında trastuzumab ile bir biyobenzer olan CT-P6 karşılaştırılmıştır ve iki kol arasında sonuçların eşit olduğu gösterilmiştir[82]. Benzer sonuçlar, SB3 ve ABP 980 gibi diğer önerilen iki trastuzumab biyobenzeri ile yürütüldü ve faz 3 neoadjuvan çalışmalardan gelen sonuçlar benzerdir[83, 84].

Pertuzumab; trastuzumaba direncin önemli mekanizması olduğuna inanılan HER2: HER3 heterodimerlerinin yapısını bloke eden, HER2 üzerinde trastuzumabdan farklı bir epitopa bağlanan monoklonal bir antikordur. Trastuzumab ile progrese olan HER2 pozitif metastatik hastalıkta tek ajan pertuzumabın antitümör aktivitesi gösterilmekte iken, tipik olarak HER2 homodimerleri tarafından başlatılan sinyalin supresyonunu sürdürmede trastuzumab ile kombinasyon şeklinde verilir. 2013'de HER2 pozitif lokal ileri, inflamatuvar veya erken evre (2 cm*den büyük çapta veya nod pozitif) meme kanserli hastalar için trastuzumab ve NAK'a pertuzumabın eklenmesini FDA onaylamıştır. Hematolojik toksisitelerin sıklığını hafif bir şekilde arttırmasına ilaveten, tedavi ile ilişkili diarenin şiddeti ve sıklığında artışa neden olmasına rağmen, lokorejyonel yanıtı arttırdığı kanıtlandığı için, trastuzumab ve NAK verilen hastalarda rutin bir şekilde pertuzumabı ekliyoruz. Önemli komorbiditeli veya düşük riskli (klinik evre 1-2A) bazı hastalar için pertuzumab ile ilişkili ek toksisite potansiyel yarardan çok zarara neden olabilir. HER2 pozitif 417 hastanın dahil edildiği faz 2 NeoSphere çalışmasında; neoadjuvan 4 siklus dosetaksel ile trastuzumab veya pertuzumab, veya her ikisini de eklemek veya dosetakselsiz trastuzumab ve pertuzumab olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir(85). Cerrahi sonrası tüm hastalara antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi ve 1 yıla tamamlayacak şekilde trastuzumab verilir. Sonuç olarak; dosetaksel ile dual HER2 blokajı yapılanlarda pCR oranı (46%), sadece dosetaksel ile trastuzumab (29%) veya pertuzumab (24%) alanlara göre en yüksektir[85]. Kemoterapisiz, trastuzumab ve pertuzumab alan hastalarda ise %17'dir. HR negatif grupta dual HER2 blokajı ve dosetaksel ile pCR orano %63'dür[85]. Dosetaksele dual HER2 hedefli tedavi eklenmesi, diareyi bir yana koyarsak (en çok grade 1-2), kardiak yan etki riskinide içeren toksisite artışına neden olmaz. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım sonuçları

trastuzumab ve dosetaksele pertuzumabın eklenmesi ile ilişkili bir fayda göstermemekte iken (HR 0.69), çalışma bu sonlanımdaki farkı tanımlamak için yeterli güce sahip değildir[86]. TRYPHAENA çalışmasında, 200'ün üzerinde HER2 pozitif meme kanserli kadının dahil olduğu bir faz 2 çalışmadır. 3 gruba randomize ediliyor; FEC ve ardından dosetaksel kemoterapisi alan hastalarda her iki rejimede trastuzumab ve pertuzumab eklenen 1. Grup (FECHP-THP), FEC sonrası dosetaksel ile trastuzumab ve pertuzumabın beraber kullanıldığı 2. Grup (FEC-THP) veya dosetaksel, karboplatin, trastuzumab ve pertuzumabın kullanıldığı 3. Grup (TCHP)[87]. Sonuç olarak; pCR oranları FECHP-THP için %56, FEC-THP için %55(neoadjuvan rejimin antrasiklin içeren kısmı ile HER2 hedefli ajanların beraber verilmesi için pCR yararı gösterilememiştir) ve TCHP için %64, HR negatif grupta ise TCHP ile PCR oranı %81. Proflaktik koloni stimülan faktör yokluğunda febril nötropeni insidansı FECHP-THP alan hastalarda % 18, FEC-THP rejimi ile % 9, TCHP ile % 17. Kardiyotoksisite oranı, antrasiklin bazlı tedavi alan iki grup ile karşılaştırıldığında TCHP kolunda hafif miktarda daha düşüktür[87]. Anti-HER2 tedavi ile kemoterapi verilmesi HER2 pozitif meme kanserinde standarttır ve sağkalımı arttırdığı gösterilen tek stratejidir.

Hem epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hem de HER2'nin tirozin kinaz domaininin küçük molekül inhibitörü olan lapatinibin, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda trastuzumab ve NAK'a eklenmesini değerlendiren 4 çalışmanın metaanalizinde artmış pCR oranı ile ilişkili olduğu görülmüş (%56 vs 38)[88] ancak, uzun dönem sonuçlarda sağkalıma yansımamıştır. Bu nedenle, belirsiz faydası ve artmış toksisitesi (karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, döküntü, doz sınırlı diare) nedeni ile kullanımı önerilmemektedir[89, 90].

Neoadjuvan tedavide, kemoterapi ile trastuzumab/pertuzumabın, kemoterapisiz alternatiflere göre üstün etkinliği gösterilmiştir[85, 90]. Yalnız, kemoterapiyi reddeden veya kemoterapi için aday olamayan hastalarda 24 haftaya kadar pertuzumab ve trastuzumabın kombinasyonu önerilebilir. NeoSphere çalışmasının bir kolunda neoadjuvan pertuzumab ve trastuzumabın 12 hafta verildiği 107 hastada, pCR oranı HR pozitif hastalar için yalnızca %6 (HR pozitif hastalara endokrin tedavi verilmemiş), fakat HR negatif hastalarda %27'dir[85]. Dual HER2 hedefli neoadjuvan tedavinin en büyük çalışması, multisentrik faz 2, 151 hastanın dahil edildiği lapatinib ve trastuzumabın 18 hafta verildiği (HR pozitif hastalarda eşzamanlı endokrin tedavinin eklendiği) kemoterapisiz PAMELA çalışmasıdır[91]. Primer sonlanım memede pCR'dır ve hastaların %30'unda başarılmıştır (HR pozitif %18'i ve HR negatif %43). HR pozitif hastalar için 94 hastanın randomize edildiği TBCRC023[90] çalışmasından gelen sonuçlarda; neoadjuvan trastuzumab ve lapatinib 12 veya 24 hafta verilmiştir (HR pozitif hastalıklı kişiler için endokrin tedavi eklenmiştir). Tedavinin ek 12 haftası ile memede pCR oranı, %12'den %28'e çıkmıştır fakat bu artış yalnızca HR pozitif tümörlü hastalarda (33 vs 9%) görülmüştür[90].

Trastuzumab emtansin (T-DM1); HER2 pozitif hücrelerin içine girdikten sonra salınan bir potent antimikrotubul ajana (emtansin) bağlı trastuzumabdan oluşan antikor-ilaç konjugatıdır. HER2 pozitif metastatik meme kanserinde etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavide çalışmaları devam ediyor ve uzun dönem sağkalım sonuçlarının yokluğundan dolayı tercih edilmez. Swedish PREDIX HER2 çalışmasında; HER2 pozitif, >2 cm meme kanserli hastalarda neoadjuvan tek ajan 6 siklus T-DM1 ile dosetaksel, trastuzumab ve pertuzumab 6 siklus karşılaştırılmış ve benzer pCR oranları bulunmuştur (44 vs 46 %)[92]. Ancak, KRISTINE/TRIO-021 çalışmasında, T-DM1 ve pertuzumab(T-DM1/P) ile TCHP karşılaştırılmıştır ve TCHP alan hastalarda pCR oranı (56 vs 44%) ve MKC oranı daha yüksektir (53 vs 42%)[93].

Neratinib: hem EGFR hem de HER2'nin tirozin kinaz domainini inhibe eden ve geri dönüşsüz olarak bağlanan bir oral ajandır. I-SPY2 çalışmasının diğer bir kolunda HER2 pozitif meme kanserli 127 hasta neoadjuvan haftalık paklitaksel ile ya neratinib ya da trastuzumab 12 hafta verildikten sonra 4 siklus AC ile devam edilecek şekilde randomize edilmiştir. Neratinib ile pCR oranı %56 iken, trastuzumab alanlarda %33'dür[94]. Ancak, NSABP FB-7 çalışmasında HER2 pozitif meme kanseri için neoadjuvan tedavi olarak paklitaksel+neratinib vs paklitaksel+trastuzumab karşılaştırılmış ve trastuzumab bazlı kol daha yüksek pCR oranı ile ilişkilidir. (38 vs 33%)[95].

HER2 pozitif tümörde neoadjuvan tedaviye yanıtı predikte edebilecek bazı parametreler araştırılmıştır. Bunlardan en önemlileri, tümörün HR durumu ve tümör infiltre eden lenfositlerin (TILs) varlığı veya yokluğu gibi intrinsik özelliklerdir ve HER2 pozitif hasta grupları arasında pCR oranlarındaki farklılığı açıklayabilir. HER2 pozitif meme kanseri için neoadjuvan tedavinin günümüzdeki tüm çalışmalarında özellikle pCR oranları HR negatif grupta, HR pozitif gruptan daha yüksektir[17]. Tedavi öncesi kor biyopsinin retrospektif analizinde, NAK ile pCR başarısı olasılığı ve TILs olarak adlandırılan tümör ve çevre stromadaki lenfositik infiltrasyonun boyutu arasında bir korelasyon gösterilmiştir[96]. Gepar-

Sixto çalışmasında, lenfosit predominant meme kanseri(LPBC-tedavi öncesi tümör biyopsisinde hücrelerin en az % 60'ında lenfositlerin varlığına dayanır) olarak sınıflandırılan HER2 pozitif hastalar arasında trastuzumab ve lapatinibli NAK ile pCR oranları lenfositik infiltrasyon seviyesi en düşük tümörlü hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir[97]. (LPBC hastalarda karboplatin eklenmesi ile pCR oranında artış olmakta iken (78 vs 50%), non-LPBC hastalarda pCR oranı azalmıştır (21 vs 33%)[97]. Dahası, yüksek TIL seviyesi ile hastalıksız sağkalım artışı arasında lineer bir ilişki vardır.

## KAYNAKLAR


(1) *Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. Arch Surg 1982; 117: 879.- Schick P, Goodstein J, Moor J, et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1983; 22: 278.*

(2) *Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008; 26: 814.*

(3) *Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant(primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24: 1940.*

(4) *Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. Ann Surg Oncol 2016; 23: 3467.*

(5) *von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012; 30: 1796.)*

(6) *Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! J Clin Oncol 2012; 30: 1264.*

(7) *Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? J Clin Oncol 2012; 30: 1260.*

(8) *Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 1747.*

(9) *Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. Breast Cancer Res Treat 2003; 88: Abstract #302.)*

(10) *El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. Am J Surg 2016; 212: 969.*

(11) *Boughey JC, Alvarado MD, Lancaster RB, et al. Surgical Standards for Management of the Axilla in Breast Cancer Clinical Trials with Pathological Complete Response Endpoint. NPJ Breast Cancer 2018; 4: 26.*

(12) *Segara D, Krop IE, Garber JE, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? J Surg Oncol 2007; 96: 474.*

(13) *Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 2006; 13: 1443.*

(14) *De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer 2013; 119: 1776.*

(15) *Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response(pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy(NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base(NCDB). Ann Surg 2018; 268: 591.*

(16) *Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. Cancer Res 2019; 79S: SABCS #GS2-03.*

(17) *Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit*

*in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164.)*

*(18) I-SPY2 Trial Consortium, Yee D, DeMichele AM, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020.*

*(19) Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol 2006; 24: 1037.*

*(20) Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1508.*

*(21) Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004; 10: 6622.*

*(22) Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer 2007; 97: 802.-*

*(23) Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy(CT) and hormonotherapy(HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol 2012; 23: 3069.*

*(24) Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2016; 2: 1477.*

*(25) Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007; 110: 244.*

*(26) Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy(CT) versus hormone therapy(HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study(GEICAM/2006-03). J Clin Oncol 2010; 28S: ASCO #500.*

*(27) Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3808.*

*(28) Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006; 106: 2095.)*

*(29) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527.)*

*(30) Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011; 29: 2342.*

*(31) Toi M, Saji S, Masuda N, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. Cancer Sci 2011; 102: 858.*

*(32) Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. Breast Cancer Res Treat 2009; 113: 145.*

*(33) Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2019; 26: 366.*

*(34) Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 2009; 18: 171.*

*(35) Dubsky PC, Singer CF, Egle D, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoendocrine therapy in hormone*

*receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. Eur J Cancer 2020; 134: 99.*

*(36) Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, Thomas J. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. Breast Cancer Res Treat 2011; 130: 871.*

*(37) Hurvitz S, Abad MF, Rostorfer R, et al. Interim results From neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR+/HER2- breast cancer. Ann Oncol 2016; 27S: ESMO #LBA13.)*

*(38) Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res 2017; 23: 4055.*

*(39) Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. J Clin Oncol 2019; 37: 178.*

*(40) Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer(LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 1226.)*

*(41) Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. Ann Oncol 2018; 29: 2334.*

*(42) Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. Breast Cancer Res Treat 2012; 132: 853.*

*(43) Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21: 1431.)*

*(44) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26: 778.*

*(45) Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 4958.*

*(46) von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-DUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005; 23: 2676.*

*(47) Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer(Neo-tAnGo): an open-label, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 201.*

*(48) Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. J Clin Oncol 2019; 37: 2226.)*

*(49) Chen X, Ye G, Zhang C, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 142: 549.*

*(50) Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. Breast Cancer 2017; 24: 63.).*

*(51) Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L. Joint Analysis of the ABC(Anthracyclines in Early Breast Cancer) Trials(USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) Comparing Docetaxel Plus Cyclophosphamide(TC) to Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Regimens(TaxAC) in Women with High-Risk, HER2-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol 2016; 34S: ASCO #1000.*

*(52) Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage*

*II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603(Alliance). J Clin Oncol 2015; 33: 13.*

*(53) von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer(GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 747.*

*(54) Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer(BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 497.*

*(55) Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol 2018; 29: 2341.*

*(56) Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. Phase III study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2019; 30S: ESMO #LBA8*

*(57) Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017; 3: 1378.*

*(58) von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. J Clin Oncol 2010; 28: 2015.*

*(59) Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 810.*

*(60) Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. JAMA Oncol 2020; 6: 676.*

*(61) Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer(IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2020; 396: 1090.*

*(62) Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response(pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. Cancer Res 2019; 80S: SABCS #GS3.)*

*(63) Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. Ann Oncol 2019; 30: 1279.*

*(64) Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164. -Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol 2012; 30: 3242.*

*(65) Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol 2012; 30: 3242.*

*(66) Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007; 13: 2329. - Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005; 11: 5678.)*

*(67) Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol 2011; 29: 3351).*

*(68) Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. JAMA Oncol 2016; 2: 751.).*

*(69) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable*

*HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673.*

*(70) Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide(FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer(Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1317.*

*(71) Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer(NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1183.*

*(72) Bayraktar S, Bayraktar UD, Reis IM, et al. Neoadjuvant dose-dense docetaxel, carboplatinum, and trastuzumab(ddTCH) chemotherapy for HER2 overexpressing breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27S: ASCO #e11557.)*

*(73) van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer(TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1630.*

*(74) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24: 2278.)*

*(75) Yu KD, Liu GY, Chen CM, et al. Weekly paclitaxel/carboplatin/trastuzumab therapy improves pathologic complete remission in aggressive HER2-positive breast cancers, especially in luminal-B subtype, compared with a once-every-3-weeks schedule. Oncologist 2013; 18: 511.*

*(76) Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14: 1121.*

*(77) Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015; 372: 134.)*

*(78) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer(the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377.*

*(79) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer(NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol 2014; 15: 640.*

*(80) Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of(neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer(HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 869.*

*(81) Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer(PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol 2013; 14: 962.*

*(82) Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol 2017; 18: 917.*

*(83) Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3(Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 968.*

*(84) Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. A phase III study comparing SB3(a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. Eur J Cancer 2018; 93: 19.)*

*(85) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer(Neo-*

*Sphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 25.*

*(86) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer(NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17: 791.*

*(87) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study(TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24: 2278.*

*(88) Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. Oncologist 2015; 20: 337*

*(89) Carey LA, Berry DA, Ollila D, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31S: ASCO #500.*

*(90) Rimawi MF, Niravath PA, Wang T, et al. TBCRC023: A randomized multicenter phase II neoadjuvant trial of lapatinib plus trastuzumab, with endcorine therapy and without chemotherapy, for 12 vs. 24 weeks in patients with HER2 overexpressing breast cancer. Cancer Res 2015; 75S: SABCS #S6-02.*

*(91) Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer(PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 545.*

*(92) Bergh JCS, Andersson A, Bjohle J, et al. Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab versus trastuzumab emtansine as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Results from the Swedish PREDIX HER2 trial identifying a new potential de-escalation standard? J Clin Oncol 2019; 37S: ASCO #501.*

*(93) Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer(KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 115*

*(94) Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 11.*

*(95) Jacobs SA, Garcia JMP, Robidoux A, Abraham J. NSABP FB-7: A phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel(P) plus neratinib(N). Cancer Res 2015; 75S: SABCS #PD5-04.*

*(96) Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 105.*

*(97) Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. J Clin Oncol 2015; 33: 983.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# METASTATİK HER2+ MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Dr. Ebru Çılbır

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği*

***Özet***

*Meme kanserinde HER2 pozitif hastalık agresif davranışlı bir altgrubu tanımlamakla birlikte, anti-HER2 hedefli tedavilerin geliştirilmesi ile hastalığın doğal seyri değişmiş, uzun dönem sağkalımlar mümkün hale gelmiştir. Trastuzumab ve ardından geliştirilen ve geliştirmeye devam eden yeni anti-HER2 ajanların kullanıma girmesi metastatik HER2 pozitif meme kanseri tedavi algoritmalarını dinamik bir şekilde değiştirmektedir. Temel yaklaşım ulaşılabilir antiHER2 ajanların, uygun kombinasyonda, optimum sıralama ile ardışık kullanımı sağlanarak sürekli bir HER2 yolağı blokajının devamıdır. Bu derlemede güncel literatür eşliğinde, metastatik HER2 pozitif meme kanseri tedavisi prensipleri ve tedavi algoritması gözden geçirilecektir.*

***Abstract***

*Although HER2 positive disease in breast cancer identifies a subgroup with an aggressive behaviour, with the development of antiHER2 targeted therapies, the natural course of the disease has changed and long term survivals had become possible. Treatment algorithms of metastatic HER2 positive breast cancer are dynamically changing with the introduction of anti-HER2 agents other than trastuzumab and many others which are still developing. The principle approach is providing a continuous blockage of HER2 pathway, using the available anti-HER2 agents in a sequential manner with appropriate combinations, in an optimum order. In this review the treatment principles and treatment algorithm of metastatic HER2 positive breast cancer will be overviewed.*

## Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde kadınlarda 1. sırada yer almaktadır[1]. Meme kanseri hastalarının %5-10'u tanı anında metastatik evrede, %20-30 hasta da başta lokal/bölgesel hastalık olup daha sonra metastaz geliştirmektedir[2]. Metastatik meme kanseri inkürabl bir hastalık olmakla birlikte, özellikle hedefe yönelik ajanlar ve yeni terapötik ilaçların bulunmasıyla hem progresyonsuz -sSağkalım (PFS), hem de genel sağkalımda (GS) dikkat çeken anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

1980'lerde agresif davranışlı bir meme kanseri altgrubunda, HER2 yolağının aktivasyonun gösterilmesiyle birlikte HER2 pozitif meme kanseri ayrı davranışlı bir altgrup olarak tanımlanmıştır[3]. Tüm meme kanserlerinin %20'sinde, EGFR "Epidermal Growth Factor Receptor" ailesinden tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran glikoproteini olan Her2 aşırı ekspresyonu ve/veya HER2 gen amplifikasyonu görülmektedir[4]. Historik olarak HER2 aşırı ekspresyonu daha agresif biyoloji ve kötü prognozla ilişkili olsa da bu molekülü hedefleyen tedavilerin keşfi HER2 pozitif meme kanserlerinin seyrini değiştirmiştir[5, 6]. HER2 pozitif metastatik

meme kanserinde HER2 hedefli tedavilerin kullanılması sağkalımı uzatmaktadır. Bu nedenle bu hastaların tedavisine birinci basamakta ve daha sonraki basamaklarda HER2 hedefli tedaviler mutlaka entegre edilmelidir. Klinik etkinliğini kanıtlayan ilk Anti-HER2 tedavi olan trastuzumabın ardından artan sayıda HER2 hedefli tedavi kullanıma girmiş ve yenileri de geliştirilmektedir.

### Metastatik Meme Kanserinde HER2 Hedefli Tedavilerin Gelişimi

1998'de HER2 pozitif metastatik meme kanserinde HER2'ye karşı bir monoklonal antikor olan trastuzumabın kemoterapiye eklenmesinin PFS ve GS katkısının gösterilmesi üzerine, trastuzumab klinik kullanıma giren ilk HER2 hedefli tedavi olmuştur[7]. Yedi randomize çalışmanın değerlendirildiği yaklaşık 1500 HER2+ hastalık bir metaanalizde, tedaviye trastuzumab eklenmesi genel sağkalımı uzatmıştır (HR=0.82, P=0.004)[8]. HER2+ meme kanserlerinde tümör hücresinin sürekli çoğalması ve hayatta kalması için önemli olan bu büyüme yolağının farklı yollarla engellenmesi ve tedavi algoritmalarına entegrasyonu için yapılan birçok çalışma sonucunda yeni moleküllerin etkinlikleri gösterilmiştir. Bu ajanlar direkt HER2'nin onkolojik sinyal fonksiyonunu inhibe ederek, tümörisidal ajanları kanser hücresine taşımak için HER2 aşırı ekspresyonunu tümör hücre tanımlayıcısı olarak kullanarak ya da her iki mekanizmanın kombinasyonu yoluyla etki etmektedir[9]. HER2'nin ekstraselüler kısmını hedefleyen bir monoklonal antikor olan trastuzumab ve farklı bir HER2 epitopuna bağlanarak HER reseptörlerinin heterodimerizasyonunu engelleyen pertuzumab HER2 sinyal yolağını reseptör seviyesinde hedefleyen monoklonal antikorlardır[7, 10]. Reseptör tirozin kinaz aktivitesini bloke ederek etki eden ajanlara küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri olan lapatinib, neratinib, tukatinib; HER2 eksprese eden hücrelere sitotoksik ilaç taşıyan antikor-ilaç konjugatlarına ise ado-trastuzumab emtansin (TDM-1) ve fam-trastuzumab deruxtekan örnek olarak verilebilir. Bu ajanların etkinlikleri ve metastatik HER2 pozitif meme kanseri hastalarında ardışık kullanımlarına yönelik yapılmış çalışmalar aşağıda sunulacaktır.

### Metastatik HER2 Pozitif Hastalarda Tedavi Prensipleri

Metastatik HER2 pozitif, hormonal reseptör (HR) negatif hastalarda tedavi seçeneği sistemik kemoterapi ile kombine olarak HER2 hedefli tedavidir. HER2 pozitif, HR pozitif hastalarda özellikle yavaş seyirli asemptomatik, yaygın viseral tutulum gözlenmeyen hastalarda hormonal tedavi + antiHER2 tedavi daha az toksik, geçerli bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu hastaların da tedavisinde kemoterapi + antiHER2 tedavi önemli yer teşkil etmektedir. Bu hastaların tedavisinde ne zaman hormonal tedavi + antiHER2 tedavi tercih edebileceğimiz ve ilgili literatür aşağıda 'Metastatik HR pozitif, HER2 pozitif hastalarda tedavi prensipleri' başlığı altında incelenmiştir. Kemoterapi ve anti-HER2 tedavi başlanan hastalarda hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişene dek tedaviye devam edilir. Kemoterapiden maksimum fayda görüldüğü düşünüldüğünde de, kemoterapi kesilip anti-HER2 tedavi ile devam edilebilir. Hastalık progresyonunda farklı bir kemoterapi ve anti-HER2 protokolüne geçilir. Eğer ulaşılabilir farklı bir anti-HER2 ajan yoksa trastuzumab ile farklı bir kemoterapi kombinasyonu da progresyon sonrası kullanılabilir. HER2 yolağının supresyonunun devamı faydalıdır.

### Önceden Tedavi Almamış Metastatik HER2 Pozitif Hastada Birinci Basamak Tedavi

Slamon ve arkadaşlarının yaptığı pivotal çalışma temelinde trastuzumab ile bir taksan (dosetaksel veya paktitaksel) yıllarca metastatik HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde ilk seçenek olmuştur[7]. Ancak Cleopatra çalışması sonuçları ile birinci basamak tedavide ikii anti-HER2 blokajı ile beraber bir taksan kemoterapisi tercih edilir rejim olmuştur. Cleopatra çalışmasında 808 HER2 pozitif metastatik meme kanseri hastası trastuzumab + dosetaxel'e ek olarak bir kola pertuzumab, diğer kola plasebo verilecek şekilde randomize edilmiştir. Hastaların sadece %10'u adjuvan veya neoadjuvan dönemde trastuzumab almış hastalardır. Medyan 10 ay takip sonrası, dosetaksel + trastuzumaba, pertuzumab eklenmesi plasebo kolu ile karşılaştırıldığında genel yanıt oranlarında(ORR) (%80 vs % 69) ve medyan PFS'de (18.5 vs. 12.4 ay, Hazard Oranı(HR): 0.62, P<0.001) anlamlı artış sağlamıştır[10]. Medyan GS pertuzumab alan kolda 56.5 ay, plasebo kolunda 40.8 ay ile 3'lü kombinasyonda üstün bulunmuştur (HR: 0.68, P<0.001)[11]. Medyan 8 yıldan uzun bir takip sonrasında bile GS katkısının korunduğu görülmektedir (8 yıllık GS pertuzumab kolunda %37, plasebo kolonda %23)[12]. Üçlü kombinasyonda febril nötropeni ve grad 3 ve üstü diyare daha fazla görülmekle birlikte, sol ventrikül disfonksiyonunda artış görülmemiştir[10]. Sonuç olarak, önceden tedavi almamış HER2 pozitif metastatik meme kanserinde güncel ilk tedavi tercihimiz pertuzumab + trastuzumab + bir taxan kombinasyonudur. Dosetaksel yerine toksisite profilleri biraz farklı olmakla birlikte, haftalık paklitaksel veya nab-paklitaksel de seçenek olabilir[13]. PERUSE çalışmasında daha önce kemoterapi ve anti-HER2 tedavi almamış hastalarda pertuzumab + trastuzumab taksan grubun-

dan farklı ajanlarla (dosetaxel, paklitaxel ve nab-paklitaxel) kombine olarak uygulanmıştır. Median PFS kollar arasında benzer olarak saptanmıştır; dosetaxel, paklitaksel ve nab-paklitaxel kollarında sırasıyla 19.6 ay, 23 ay ve 18.1 ay. Dosetaksel ile karşılaştırıldığında paklitaksel kolunda daha fazla nöropati (%31 vs. %16) ancak daha az febril nötropeni (%1 vs. %11) görülmüştür[13].

Birinci basamak tedavide trastuzumab + bir taksana karşı, TDM1 + plasebo ve TDM1 + pertuzumabın değerlendirildiği MARIENNE çalışmasında, iki deneysel kol da standard kola PFS üstünlüğü gösterememiştir. Ayrıca TDM1'a pertuzumab eklenmesinde de anlamlı bir PFS katkısı yoktur. Trastuzumab + taksan, TDM1 + plasebo ve TDM1 + pertuzumab kollarında ORR sırasıyla %67.9, %59.7, %64.2; PFS sırasıyla 13.7 ay, 14.1 ay ve 15.2 ay idi. Toksisite açısından taksan içermeyen kollarda nötropeni, nöropati ve periferik ödem daha az görülürken, karaciğer fonksiyon testi bozuklukları ve trombositopeni TDM1'lı kollarda daha fazla görülmüştür. Bu çalışma sonucunda TDM1, trastuzumab + taksan koluna PFS açısından noninferior olduğu için klinik pratiğe yansıyabilecek bir sonuç, bir şekilde taksan kullanamayacak hastanın (ciddi periferik nöropati dışında) tedavisinde kullanılabilir olmasıdır[14]. Ciddi periferik nöropatisi olan bir hastada tedavi tercihi olarak ya nörotoksisite açısından az riskli diğer kemoterapi ajanları + trastuzumab; ya da kemoterapi kaldıramayacak durumda ise kemoterapi olmadan trastuzumab + pertuzumab ya da tek başına trastuzumab seçenek olabilir. Trastuzumabın ve trastuzumab + pertuzumabın kemoterapi olmadan etkinliği gösterilmiştir[15, 16]. Taksan dışı kemoterapilerden vinorelbin ve kapesitabin ile de trastuzumab kombinasyonu etkinliğini göstermiştir[17, 18]. Trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonu yüksek kardiyotoksisite nedeniyle önerilmemektedir[19].

### Önceden Neoadjuvan/Adjuvan Anti-HER2 Tedavi Almış Hastalarda Birinci Basamak Tedavi

Neoadjuvan/adjuvan dönemde anti-HER2 tedavi almış hastalarda, tedavi kesimi sonrası geçen süre 6 ay ve daha uzunsa birinci basamak tedavide tercihimiz değişmez. Ancak daha kısa veya tedavi sürecinde metastaz gelişmişse tercihimiz TDM1 olur. Ancak son dönemde neoadjuvan tedavide trastuzumab +/- pertuzumab aldıktan sonra rezidü hastalıkta adjuvan TDM1 alan hastalar olduğu için[20], bu hastalarda TDM1 sonrası 6 ay geçmediyse aşağıda bahsedilecek olan metastatik dönemde TDM1 sonrası tercih edebileceğimiz rejimler gibi farklı bir rejim tercih edilmelidir.

### Önceden Tedavi Almış Metastatik HER2 Pozitif Hastada Sonraki Basamak Tedavi Seçimi

Trastuzumab +/- pertuzumab ve taksanlı bir tedavi sonrası progresyon gözlenen hastalarda tercih edeceğimiz tedavi seçeneği TDM1'dır. EMILIA çalışmasında önceden trastuzumab + taksan ile tedavi edilmiş hastalarda, TDM1, lapatinib + kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. TDM1 PFS'de 9.6 ay vs. 6.4 ay (HR: 0.65; P<0.001) ile ve GS'de 30.9 ay vs. 25.1 ay (HR: 0.68; P<0.001) ile üstünlük sağlamıştır[21]. Final GS analizinde (medyan >40 ay takip) çapraz geçişe rağmen TDM1 ile GS üstünlüğü korunmuştur[22]. Yan etki profilinde trombositopeni ve karaciğer enzim artışı TDM1 kolunda daha fazla; daire, bulantı, kusma, palmoplantar eritrodizestazi lapatinib + kapesitabin kolunda daha fazla görülmüştür[21]. Ayrıca TH3RESA çalışmasında en az iki basamak HER2 hedefli tedavi sonrası (trastuzumab ve lapatinib almış hastalar) progresyon gösteren hastalar, TDM1 ve hekim tercihi tedaviye randomize edilmiştir. Hekim tercihi tedavi kolundaki hastaların %68'i trastuzumab + kemoterapi almıştır. TDM1 kolunda PFS 6.2 vs. 3.3 ay (HR: 0.53; P<0.0001) ile üstün bulunmuştur[23]. GS, TDM1 kolunda 22.7 vs. 15.8 ay (HR: 0.68; P=0.0007) değerleriyle üstün bulunmuştur(24). Ayrıca prospektif veri olmamakla birlikte, retrospektif bir analiz TDM1'ın önceden pertuzumab da almış hastalarda da etkinliğinin olduğunu göstermektedir. 78 hastalık bu analizde, hastaların 1/3'ü TDM1 ile 6 aydan uzun süre tedavi alabilmiştir[25].

TDM1 sonrası progresyonda, yakın zamanda yapılan tek kollu bir faz 2 çalışma olan DESTINY-Breast01 çalışmasında önceden TDM1 ile tedavi edilmiş hastalarda, fam-trastuzumab deruxtekan'ın etkinliği araştırılmıştır. Fam-trastuzumab derukstekan anti-HER2 antikor ile sitotoksik topoizomeraz 1 inhibitörünün bir arada olduğu antikor-ilaç konjugatıdır. Çalışmaya dahil edilen hastalar geçmişte çok basamak (medyan 6) tedavi almış hastalardan oluşmaktadır. ORR %60.9, medyan PFS süresi 16.4 ay olarak saptanmıştır. Grad 3 ve üstü yan etkiler arasında hastaların %20.7'sinde nötropeni, %8.7'sinde anemi, %7.6 bulantı görülmüştür. Bu ajana bağlı interstisyel akciğer hastalığı tüm gradlarda %13.6 hastada gözlenmiştir. Çoğu grad 1-2 olmakla birlikte, %2.2'sinde ölümle sonuçlanmıştır[26]. Bu nedenle tedavi sırasında gelişen akciğer semptomlarının yakın takibi ve hastanın dikkatlice monitorizasyonu önem arz edecektir.

Yine yakın zamanda açıklanan HER2CLIMB çalışmasında, daha önce trastuzumab, pertuzumab ve TDM1 almış metastatik hastalarda, minimal EGFR inhibisyonu ile aslen HER2 selektif tirozin kinaz inhibitörü olan tukatinib ile trastuzumab ve kapesitabin kombine edilerek,

plasebo-trastuzumab- kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. Önceden çoklu basamak tedavi almış bu hastalar, medyan 4 basamak tedavi almışlardı. 1 yıllık PFS tukatinib içeren kolda kontrol koluna göre %33 vs. %12 oranları (HR: 0.54; P<0.001) ile üstün bulunmuştur. Medyan PFS süresi tukatinib ve kontrol kolunda sırasıyla 7.8 vs 5.6 ay idi. 2 yıllık GS %44.9 vs. %26.6 ile (HR: 0.66; P=0.005) tukatinib kolunda kontrol koluna göre üstün bulunmuştur. En sık grad 3 ve üzeri advers olaylar palmoplantar eritrodizestezi, diyare, karaciğer enzim yükseklikleri olarak karşımıza çıkmaktadır[27]. Bu çalışmada beyin metastazlı hastalarda tukatinibli kombinasyon kolunda, kontrol koluna göre 1 yıllık PFS'de belirgin fark gözlenince (1 yıllık PFS %24.9 vs %0), beyin metastazlı hastalarda intrakranial etkinlik ve sağkalımın değerlendirildiği eksploratuvar veri analizi yapıldığında, medyan santral sinir sistemi PFS'si tukatinibli kombinasyon kolunda kontrol koluna kıyasla 9.9 vs 4.2 ay ile belirgin üstün bulunmuştur (HR: 0.32; P<0.0001). İntrakranial yanıt oranları tukatinib ve kontrol kollarında sırasıyla %47.3 vs. %20 idi. Medyan GS tukatinib kolunda 18.1 vs. 12 ay (HR: 0.58; P=0.005) ile kontrol koluna üstün bulunmuştur[28]. Sonuçta yüksek intrakranial aktivite ile özellikle beyin metastazlı hastalarda akılda tutulması gereken bir tedavi rejimidir.

FDA onayı olmakla birlikte trastuzumab derukstekan ve tukatib gibi ajanlara her klinikte ulaşım mümkün olmamaktadır. Yeni anti-HER2 ajanların geliştirilmesinden önce, HER2 pozitif metastatik meme kanserinde trastuzumab sonrası progresyonda lapatinib + kapesitabin, tek ajan kapesitabine üstün bulunmuştu[29]. TDM1 sonrası etkinlik verisi olmamakla birlikte, klinik pratikte TDM1 sonrası 3. basamak tedavide yeri devam etmektedir. Bir küçük molekül tirozin kinaz inhibitörü lapatinib ve kapesitabinin santral sinir sistemine geçişi iyi olduğu için beyin metastazlı hastalarda etkinliğini gösteren çalışmalar vardır[30].

Yeni bir tirozin kinaz ihibitörü olan neratinib de, kapesitabin ile kombine edilerek, önceden 2 veya daha fazla anti-HER2 tedavi almış hastalarda lapatinib + kapesitabin ile karşılaştırıldığında neratinib lehine bir PFS katkısı gözlenmiştir (8.8 vs 6.6 ay; HR: 0.76; P=0.0059). Ancak GS farkı gözlenmemiştir (24 vs 22 ay). Diyare en sık gözlenen grad 3 ve üzeri yan etki olarak neratinib kolunda % 24, lapatinib kolunda %13'tür[31].

Anti-HER2 tedavi seçenekleri kısıtlı iken yapılmış çalışmalarda trastuzumab + kemoterapi sonrası progresyonda farklı kemoterapi seçeneği (kapecitabin, vinorelbin, gemsitabin) ile birlikte trastuzumabın progresyon sonrası devam edilmesinin katkısı da gösterilmiştir(32-34). Bu nedenle TDM1 ve Lapatinib Kapesitabin seçeneğinden sonra trastuzumabın hastanın daha önce almadığı bir kemoterapi ile kombine olarak tekrar kullanılması düşünülebilir.

Ayrıca önceden çoklu sıra tedavi almış ve trastuzumab sonrası progresyon göstermiş hastalarda trastuzumab + lapatinib kombinasyonu 12 haftalık bir PFS ile tek ajan trastuzumaba üstün bulunmuştu. Kombinasyon tedavisine geçiş yapan hastalara rağmen GS analizinde kombinasyon kolunda 4.5 aylık bir katkı bulunmuştur[35, 36].

### Metastatik HR Pozitif, HER2 Pozitif Hastalarda Tedavi Prensipleri

Metastatik HR pozitif, HER2 pozitif hastalarda tedavi seçenekleri antiHER2 tedaviye ek olarak hormonal tedavi veya kemoterapi olabilir. Bu hastalarda çoğu zaman başlangıç tedavisi metastazların yaygınlığı ve bölgesi de göz önüne alınarak; ayrıca HER2 pozitif hastalarda olası primer hormonal direncin daha fazla görülebileceği[37] düşüncesi ile anti-HER2 tedavi ve kemoterapi olmakla birlikte bazı hastalarda, özellikle yavaş seyirli, asemptomatik ve çoklu viseral tutulumu olmayan hastalarda, antiHER2 tedavi ve hormonal tedavi de iyi bir seçenek olabilir. AntiHER-2 tedavi ve kemoterapi ile tedaviye başlanan hastalarda da kemoterapinin tamamlanmasının ardından, progresyon gözlenmeden anti-HER2 tedaviyle birlikte bir hormonal tedaviyle devam edilebilir. Bu gibi kemoterapinin kesildiği aralıklarda antiHER2 tedavinin yanına seçilecek hormonal ajan, hastanın daha önce aldığı hormonal tedaviler göz önünde bulundurularak karar verilir.

Hormonal tedavi ve anti-HER2 tedavi verilmesi planlanan hastalarda, hasta premenopozal ise mutlaka over supresyonu/ablasyonu eklenmelidir. Aromataz inhibitörleri + trastuzumab veya lapatinibin etkinliği ve güvenliği çalışmalarda gösterilmiştir[38-40]. Randomize faz 2 PERTAIN çalışmasında postmenopozal hastalar birinci basamak pertuzumab + trastuzumab ve bir aromataz inhibitörüne (anastrozol veya letrozol) karşılık, sadece trastuzumab + aromataz inhibitörü ile karşılaştırılmıştır. Pertzumabın eklendiği kolda PFS 18.9 vs. 15.8 ay (HR: 0.65; P=0.007) ile üstün bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların yarısı başlangıçta pertuzumab + trastuzumab ile indüksiyon kemoterapisi (taksan) almış hastalardır[41]. Önceden trastuzumab ve endokrin tedavi almış hasta grubunda yapılan bir çalışmada, lapatinib + trastuzumab + bir aromataz inhibitörü; lapatinib + aromataz inhibitörü veya trastuzumab + aromataz inhibitörü ile karşılaştırılmıştır. Üçlü kolda trastuzumab + aromataz inhibitörüne kıyasla PFS üstün saptanmıştır (11 vs. 5.7 ay; HR: 0.62; P=0.064)[42]. Ayrıca ilerleyen basamaklarda hastanın önceden almadığı bir endokrin tedavi de antiHER2 tedavi yanında bir seçenek olarak kullanılabilmektedir.

**Sonuç**

Anti-HER2 tedavilerin kullanıma girmesi sayesinde historik olarak agresif biyoloji ve kötü prognozla ilişkili metastatik HER2 pozitif meme kanserinin seyri değişmiş; beklenen medyan GS süreleri 20 aylardan, trastuzumabın eklenmesiyle 25-30 aylara, daha yeni jenerasyon anti-HER2 tedavilerin de ardışık kullanımı ile 5 yıla yaklaşmıştır. Sonuç olarak ulaşılabilir anti-HER2 tedavi seçenekleri dahilinde hastaların daha önce kullanmadıkları ajanların akılcı bir şekilde ardışık kullanımı ve farklı kemoterapi ajanları ile trastuzumabın tekrar kullanımı ile uzun süre HER2 blokajı sağlanması sayesinde hastalarda uzun sağkalım süreleri gözlenebilmektedir.

**KAYNAKLAR**


(1) *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68 (6): 394-424.*

(2) *Howlade N, Krapcho, M. Stage distribution. SEER cancer statistics rewiev 1975-2014 2018: 2005-14.*

(3) *Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235 (4785): 177-82.*

(4) *Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31 (31): 3997-4013.*

(5) *Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol. 2010; 28 (1): 92-8.*

(6) *Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1993; 11 (10): 1936-42.*

(7) *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344 (11): 783-92.*

(8) *Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 (6): CD006242.*

(9) *Tai W, Mahato R, Cheng K. The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. J Control Release. 2010; 146 (3): 264-75.*

(10) *Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012; 366 (2): 109-19.*

(11) *Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372 (8): 724-34.*

(12) *Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020; 21 (4): 519-30.*

(13) *Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol. 2019; 30 (5): 766-73.*

(14) *Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. J Clin Oncol. 2017; 35 (2): 141-8.*

(15) *Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002; 20 (3): 719-26.*

(16) *Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epider-*

*mal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 2010; 28 (7): 1138-44.*

*(17) Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer. 2007; 110 (5): 965-72.*

*(18) Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 61 (3): 509-14.*

*(19) Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002; 20 (5): 1215-21.*

*(20) von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380 (7): 617-28.*

*(21) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012; 367 (19): 1783-91.*

*(22) Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (6): 732-42.*

*(23) Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15 (7): 689-99.*

*(24) Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (6): 743-54.*

*(25) Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. J Clin Oncol. 2016; 34 (29): 3511-7.*

*(26) Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382 (7): 610-21.*

*(27) Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382 (7): 597-609.*

*(28) Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 2020; 38 (23): 2610-9.*

*(29) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (26): 2733-43.*

*(30) Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, Tomasello G, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. Eur J Cancer. 2017; 84: 141-8.*

*(31) Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With >/= 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. J Clin Oncol. 2020; 38 (27): 3138-49.*

*(32) Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25 (25): 3853-8.*

*(33) Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer.*

*Cancer Chemother Pharmacol. 2008; 62 (5): 903-10.*

*(34) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009; 27 (12): 1999-2006.*

*(35) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28 (7): 1124-30.*

*(36) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012; 30 (21): 2585-92.*

*(37) Chen K, Quan J, Yang J, Chen Z. The potential markers of endocrine resistance among HR+ /HER2+ breast cancer patients. Clin Transl Oncol. 2020; 22 (4): 576-84.*

*(38) Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009; 27 (33): 5529-37.*

*(39) Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast. 2012; 21 (1): 27-33.*

*(40) Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27 (33): 5538-46.*

*(41) Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2018; 36 (28): 2826-35.*

*(42) Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. J Clin Oncol. 2018; 36 (8): 741-8.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# METASTATİK ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ TEDAVİSİ

Dr. Meral Günaldı
*İstanbul Aydın Üniversitesi, VM Medical Park Florya Hastanesi*

***Özet***

*Metastatik üçlü negatif meme kanseri (mÜNMK) (östrojen ve progesteron reseptörü (ER / PR) negatif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) - negatif) tüm meme kanseri hastalarının %15-20 sini oluşturur. mÜNMK, sınırlı tedavi seçenekleri olan agresif bir meme kanseri türüdür ve kemoterapi, bu grupta şimdiye kadar temel dayanak noktası olmuştur. Birçok karşılaştırmalı kemoterapi çalışması yapılmış, kemoterapi kombinasyonları ile monoterapiye kıyasla daha hızlı yanıt alınmasına rağmen sağkalım açısından üstün olmadığı gösterilmiştir. En güncel tedavilerden immünoterapinin, mÜNMK'nde yararı karşılaştırmalı Faz 3 çalışma ile ortaya konmuştur. Ayrıca hedefe yönelik tedavi ajanları ve yeni tedavi stratejilerini değerlendiren klinik araştırmalar halen devam etmektedir. Bu derlemede, mÜNMK'nin standart sistemik ve güncel tedavi seçenekleri değerlendirilmişdir.*

***Abstract***

*Metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) (estrogen and progesterone receptor (ER / PR) - and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - negative) accounts for 15-20% of all breast cancer patients. mTNBC is an aggressive form of breast cancer with limited treatment options, and chemotherapy has been the mainstay in this group so far. Many comparative chemotherapy studies have been conducted and it has been shown that chemotherapy combinations have a faster response compared to monotherapy but are not superior in terms of survival. Recently, the benefit of immunotherapy in mTNBC has been demonstrated in a randomized Phase 3 study. In addition, clinical trials evaluating targeted therapeutic agents and new treatment strategies are still ongoing. In this review, standard systemic and current treatment options of mTNBC are evaluated.*

## METASTATİK ÜNMK TEDAVİSİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ TEDAVİSİ

Metastatik meme kanserinde (mMK) ÜNMK farklı bir hasta grubunu kapsamasına rağmen, tedavi yaklaşımı mMK'li hastaların diğer alt grupları ile benzerdir. Tedavinin birincil amacının kür sağlamak olduğu lokal meme kanseri hastalarının aksine, mMK tedavisi, progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve genel sağ kalımı (OS) uzatmaya veya tümör yükü ve ilişkili diğer semptomların azaltılarak yaşam kalitesini (QOL) iyileştirmek hedeflenir[1-3]. Tek ajan kemoterapiden ziyade kombine kemoterapi ile tedavi edilen mMK hastalarında OS artışı prospektif çalışma veri eksikliği sebebiyle kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, kemoterapi seçimi hastaların performansı, isteği, tümör yükünün derecesi, hastalığın ilerleme hızı, metastaz bölgesi, organ tutulumu ve işlevi, kansere bağlı semptomlar ve önceki tedavilere bağlı toksisiteler gibi birçok faktöre bağlıdır[4-5]. Kemoterapi santral sinir sistemi (SSS) dışındaki hastalık yükünü en aza indirirken, riski azaltır. Sistemik kemoterapi, SSS hastalığının tedavisinde görece etkisizdir.

Kanıt düzeyi yüksek veri eksikliğinden dolayı, mMK tedavisinde kemoterapi ajanlarının en etkili sıralaması henüz tanımlanmamıştır. Metastatik ortamdaki birçok karşılaştırmalı kemoterapi çalışmasına rağmen, klinik pratikte uygulananların çoğu, adjuvan kemoterapi çalışmalarında çıkarılmıştır; taksanlar ve antrasiklinler, hastanın tedavi sürecinin erken dönemlerinde dahil edilmiştir.

Mikrotübül İnhibitörleri: Taksan sınıfı, özellikle tek ajan olarak mMKda en sık kullanılan ajanlar arasındadır ve bu sınıf, dosetaksel, paklitaksel ve nab-paklitaksel gibi ilaçlardan oluşur. Öncesinde antrasiklin bazlı bir kemoterapi rejiminden sonra progresyon gösteren mMK hastalarında dosetaksel ve paklitakselin direkt karşılaştırıldığı çalışmada, dosetakselin hastalık progresyonuna kadar geçen süre (TTP) ( 5.7 vs. 3.6 ay) ve genel sağkalım (OS) (15.4 v.s 12.7 ay) önemli bir medyan süre artışına yol açtığı ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, dosetaksel alan hastalarda hem hematolojik hem de hematolojik olmayan toksisiteler anlamlı olarak daha yüksek oranlara sahiptir[6].

Diğer taksanlara benzer şekilde, nab-paklitaksel mMK'nde önemli aktiviteye sahiptir ve üç haftalık ya da haftalık olarak uygulanır[7]. Daha pahalı bir ajan olmasına rağmen, yan etki profili paklitaksele benzerdir. Ayrıca, nab-paklitaksel daha kısa infüzyon süresine sahiptir ve albümine bağlı formülasyonu nedeniyle, steroid premedikasyonuna gerek olmadığından hiperglisemi riski düşüktür. Hiç tedavi almamış, 22.799 mMK hastası, paklitaksel veya nab-paklitakselin üç haftalık/ bir haftalık programlarına randomize edildiğindei PFS veya OS'de hiçbir farklılık bulunmamış, ancak duyusal nöropati (% 27 vs. % 18) ve hematolojik toksisite (% 55 vs. % 22) dahil olmak üzere nab-paklitaksel kolunda 3. ve 4. derece toksisitede daha yüksek bir oranda görülmüştür[7].

Eribulin, tübülin ve mikro-tübül polimerizasyonunu inhibe ederek, öncesinde tedavi almış mMK hastalarında aktivitesi gösterilmiş ve iki farklı sistemik kemoterapi ajanı sonrası progrese hastalar için ABD'de FDA tarafından onaylanmış diğer bir ajandır. Eribulin, diğer mikrotübüle yönelik ajanlardan daha az nöropati ile ilişkilidir ve hafif-orta dereceli karaciğer ve böbrek disfonksiyonu için doz ayarlaması ile uygulanabilir. Eribulinin OS katkısı, öncesinde tedavi almış 762 hastadan oluşan bir Faz III çalışmada gösterilmiştir (13.1 vs. 10.6 ay) ancak hastaların %45'inde (%5'i derece 3 veya 4) nötropeni gözlenmiş ve periferik nöropati, ilacın kesilmesine yol açan en yaygın yan etki olarak bulunmuştur (Tedaiyi bırakma oranı: %5)[8].

Daha önce antrasiklin ve taksan tedavisi almış mMK'li hastalarda (~% 25'i mÜNMK) eribulini kapesitabin ile karşılaştıran randomize bir çalışma, genel yanıt oranı açısından tedavi kolları arasında hiçbir fark bulamamıştır (ORR: % 11 vs 11.5 %). Eribulin tedavi kolundaki hastalar, kapesitabin alanlara kıyasla klinik öneme yaklaşan bir OS'ye sahip bulunmuştur (15.9 vs 14.5 ay; P = 0.056)[9].

Yarı sentetik bir vinka alkaloid olan vinorelbin, önceden tedavi görmüş hastalarda, tek ajan olarak katkısı gösterilmiş bir ajandır (ORR: % 25-% 45)[10-12].

İxabepilon, mMK tedavisinde taksan aktivitesine sahip, FDA onaylı başka bir ilaçtır ve taksan olmayan bir tübülin polimerleştirici ajan olarak işlev görür[13, 14]. Daha önce antrasiklinlere ve taksanlara maruz kalan mMK hastalarında (~% 25'i TNBC idi) yapılan bir klinik çalışma, tek ajanlı ixabepilon ile %19 objektşf yanıt, 5.7 aylık hastalıksız sağkalım (PFS) ve 8.6 aylık OS sağlanmıştır[14]. Bununla birlikte, ixabepilone ile paklitaksel ve nab-paklitakselin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ixabepilone daha kısa PFS (7,6 vs. 10 ay) ve OS (21 vs. 26 vs. 27 ay) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak daha düşük hematolojik toksisite insidansı (% 12 vs. % 21 vs. % 51) ve eşit derece 3-4 duyusal nöropati (% 25) izlenmiştir[14]. Önceden yoğun şekilde tedavi edilmiş mMK popülasyonunda taksanlar veya taksan benzeri ajanlarla karşılaştırıldığında ixabepilonun yan etki profili daha ılımlıdır.

**Antrasiklinler**

Hastaların çoğu adjuvan tedavide antrasiklin aldıkları ve kümülatif doz sorunu olduğu için mMK'de antrasiklin kullanımı sınırlıdır. Yapılmış olan 509 hastalık bir çalışmada (~%50'si ER negatif, %56'sı daha önce antrasiklin almış); hastalar dört haftada bir pegile lipozomal doksorubisin ve her üç haftada bir doksorubisin almak üzere randomize edilmiştir. Pegile lipozomal doksorubisin ile karşılaştırıldığında, doksorubisin daha yüksek objektif yanıt oranı (ORR) (% 38 vs. % 33), ancak benzer PFS (7.8 vs. 6.9 ay) ve OS (22 vs. 21 ay) ile sonuçlanmıştır(15). Doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda, lipozomal doksorubisin ile karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyotoksisite oranları (%26 v %7), alopesi (% 66 v % 20), bulantı (% 53 v % 37), kusma (% 31 v % 19) ve nötropeni görülmüştür (%10 vs. %4). Bu çalışmanın bir sonucu olarak, pegile lipozomal doksorubisin, özellikle daha az sıklıkta ilaç uygulaması, kümülatif antrasiklin dozları veya biraz farklı bir yan etki profili gereken hastalarda, diğer antraklinlere göre bir alternatif olarak oluşturmuştur. Kardiyak toksisitenin yönetimi ile ilgili olarak, tedaviye yanıt veren ve tedaviyi tolere eden ancak kümülatif antrasiklin doz sınırına ulaşan metastatik hastalar için (doksorubisin için 450 mg/m2 ile Epirubisin için 900 mg/m2) bir demir şelatör olan dexra-

zoksan düşünülebilir. Antrasiklinlerle kompleks oluşturan metal iyonlarının sayısını azaltarak ve daha sonra süperoksit radikallerinin oluşumunu da azaltan bu ajan antrasiklin ile indüklenen kardiyak hasar riskini azaltmak için kullanılabilir.

Tek ajan antrasiklinler ve taksanlar arasında bir fark olduğunu düşündüren çok az sayıda veri olmasına rağmen, iki ajanı karşılaştıran bir meta-analiz, antrasiklinler lehine az da olsa bir üstünlük gösterilmiştir ORR (%38 vs. %33) ve PFS (7 vs. 5 ay)[16].

### Antimetabolitler

Bir 5-florourasil (5-FU) ön ilacı ve timidilat sentetazı inhibe eden pirimidin antimetabolit olan kapesitabin[17-19], kolay olması ve diğer ajanlara benzer etkinlik ve tolerans sebebiyle, genellikle birinci basamak metastatik ortamda kullanılır. Diğer ajanlara göre kapesitabin daha iyi SSS penetrasyonuna sahiptir ve karaciğer disfonksiyonu durumunda kullanılabilir[19]. CMF ile kapesitabini karşılaştıran çok merkezli bir Faz II çalışmada, kapesitabin kolunda %28 ile % 30 arasında bir ORR, 4-5 aylık TTP ve 15-20 ay arasında bir medyan OS katkısı gösterilmiştir[18, 19].

Tek ajan gemsitabinin, mMK'de aktiviteye sahiptir ,ancak haftalık epirubisine kıyasla daha düşük TTP ve OS ile ilişkili görünmektedir[20, 21]. mMK tedavisinde daha az kullanılan bir başka ajan, 28 günlük bir döngünün 1-21. günlerde günlük olarak oral yoldan uygulanan topoizomeraz II inhibitörü Etoposid'dir. Önceden ağır şekilde tedavi görmüş hastalarda ~% 30 ORR oluşturmasına rağmen, önemli hematolojik ve gastrointestinal toksisiteleri mevcuttur[22].

## KOMBİNASYON KEMOTERAPİ

Kombinasyon kemoterapisi mMK'nde nadiren kullanılır, ancak tek ajanlı kemoterapiye göre daha hızlı ve daha anlamlı yanıtlar bazı kombinasyonlarda gösterilmiştir. Tolere edilse bile kombine kemoterapinin tek ajanlı tedaviye sağkalım üstünlüğü göstermiş kombine kemoterapi verisi yoktur. Yine de, birkaç sistemik kemoterapi kombinasyonu, tek başına ardışık olmayan tek ajanlı tedaviye kıyasla metastatik ortamda daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Bu kombinasyonlar arasında kapesitabin ve dosetaksel (tek başına dosetaksele karşı; OS: 14.5 vs. 11.5 ay), gemsitabin ve paclitaksel (tek başına paklitaksele karşı; OS: 18.6 vs. 15.8 ay) ve kapesitabin ve ixabepilone (tek başına kapesitabine karşı; PFS: 5,8 vs. 4,2 ay)[23-25].

Büyük, randomize bir çalışmada, mMK'li 700 hasta, doksorubisin-paklitaksel, doksorubisin veya paklitaksel almak üzere randomize edilmiştir. Doksorubisin-paklitaksel kombinasyonu, daha yüksek bir ORR (% 47 vs. % 36 vs. % 34) ve daha uzun bir TTP'ye (8 vs. 6 ay) neden olmuş, ancak OS'de hiçbir fark yaratmamıştır (19 vs. 22 ay). Son dönemde yapılmış olan bir meta-analiz, antrasiklin ve/veya taksan bazlı kombinasyon kemoterapi çalışmalarını ve metastatik dönemde ~%55 tedavi almamış 43 çalışmayı (9,742 kadın) değerlendirmiştir. Analiz, tek ajanlı tedaviye kıyasla kombinasyon grubunda OS'de bir iyileşme görülmüş ( [HR] 0.88,% 95 güven aralığı [CI] 0.83-0.93, p=0.00001), ancak febril nötropeni riski % 32 daha yüksek izlenmiştir[26]. Başka bir meta-analiz, OS'de (yalnız PFS yararı görülmüş) aynı iyileşmeyi göstermemiştir. Kombinasyon tedavisi ile ajanların sıralı uygulaması doğrudan karşılaştırılmamıştır[27].

### İdame Kemoterapi

mMK'da tedavi seçimi bireysel olduğu gibi, tedavi süresi de hastaya göre değişiklik gösterir. Genel olarak; en iyi yanıt, hastalık ilerlemesi veya önemli bir toksisiteye kadar tedaviye devam edilir. İdame tedavi kavramı ile ilgili olarak, 2011 yılında, hiç tedavi almamış 2300 hasta, 11 çalışmadan oluşan bir meta-analiz, mÜNMK hastalarının da olduğu mMK hastasını değerlendirmiştir. Aralıklı tedavi ile karşılaştırıldığında idame tedavisi, hem PFS hem de OS'de iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. 324 hasta içeren (% 25'i mÜNMK idi) bir çalışmada, paklitaksel ve gemsitabin (PG) ile stabil hastalığa ulaşan mMK'li hastalar, hastalık progresyonuna kadar gözlem ve PG koluna randomize edilmiştir. On beş kür idame kemoterapisinin altı aylık PFS oranı (%60'a vs. %36) ve OS (32 aya karşı 24 ay) artış göstermiştir. Ancak derece 3-4 nötropeni (%61'e karşı%0,9) ve derece 2-3 nöropati (%0,9 vs %0) görülmüştür. Altgrup analizinde; sağkalım artışı, öncelikle 50 yaş, ER/ R negatif, daha önce kemoterapiye yanıt veren ve viseral hastalığı ön planda olan hastalarda görülmüştür[6, 7].

## PDL-1 POZİTİF METASTATİK ÜNMK HASTALARDA TEDAVİ

Öncesinde tedavi almamış ya da adjuvan/neoadjuvan kemoterapisinin üzerinden en az 12 ay geçmiş metastatik ÜNMK'li hastaların (n=902) nab-paklitaksel+atezolizumab (PDL-L1 inhibitörü) ile nab-paklitaksel+plasebo kolları Faz 3, randomize çalışmada (Impassion 130) karşılaştırılmıştır[28].

Ortanca takip süresi 12.9 ay olan çalışmada; PFS, nab-paklitaksel+atezolizumab kolunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (7.2 ay vs. 5.5 ay, HR 0.80, %95 CI 0.69-0.92), OS'de artış eğilimi olsa da istatistiksel

anlam izlenmemiştir (21.3 ay vs. 17.6 ay HR 0.84, %95 CI 0.69-1.02). Ancak alt grup analizinde; PDL1 ekspresyonu olan hastalarda, PFS (7.5 ay vs 5 ay, HR 0.62, %95 CI 0.49-0.78) ve OS (25 ay vs. 15.5 ay: HR 0.62, %95 CI 0.45-0.86) olarak gerçekleşmiştir. Grade 3-4 yan etki atezolizumab kolunda %48.7 iken, nab-paklitaksel+plasebo kolunda %42.2 olmuştur. Grade 3-4 nöropati atezolizumab kolunda daha yüksek izlenmiştir (%5.5 vs %2.7). Tedavinin kesilmesi atezolizumab kolunda %16 iken diğer kolda %8 olup tedavi ilişkili ölüm atezolizumab kolunda 3 hastada görülmiştir. PDL1 ekspresyonu >%1 olan hastalarda yanıt oranları artmıştır.

Bunun üzerine metastatik, tedavi almamış ÜNMK, PDL1 ekspresyonu >%1 olan hastalarda nab-paklitaksel-atezolizumab kombinasyonu önerilen bir tedavi rejimi olarak yerini almıştır.

## BRCA MUTASYONU TAŞIYAN HASTALARDA PARP İNHİBİTÖRLERİ

Poliadenozin difosfat-riboz polimeraz (PARP), DNA hasarı sırasında hücre tamirine neden olan bir enzimdir. PARP1 inhibisyonu ile, çift iplikli DNA kırılmaları birikir ve BRCA yolağına bağlı homolog rekombinasyon mekanizması ile onarılır[29-31]. PARP inhibitörleri, ilk olarak ileri evre over kanserinde FDA tarafından onaylanmıştır. BRCA mutasyonu pozitif mMK'li hastalarda yapılan ve >%50'sinin ÜNMK hastalarından oluşan bir erken faz çalışmasında, günde iki kez 400 mg oral yoldan bir PARP inhibitörü olan olaparibin % 41'lik bir ORR ve 5.7 aylık PFS ile sonuçlandığı ortaya konmuştur. En sık bildirilen derece 3 yan etkiler yorgunluk, bulantı ve kusma olarak bildirilmiştir[32].

Olaparib aktivitesinin gösterilmesinin ardından, talazoparibin de tek ajan aktivitesi gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, daha önce neoadjuvan, adjuvan veya metastatik hastalıkta kemoterapi almış BRCA mutant hastalar, PARP inhibitörüne veya klinisyen kararına göre tek ajan kemoterapötik koluna randomize edilmiştir. Her iki çalışmada da PARP inhibitörü, PFS, yanıt ve toksisite açısından kemoterapiye üstün bulunmuştur. Bu sayede, bu hastalarda PARP inhibitörlerinin geleneksel kemoterapiden daha etkili ve daha az toksik olduğu kanıtlanmıştır.

Olaparibin kemoterapi le karşılaştırıldığı (tek ajan kapesitabin, eribulin veya vinorelbin), Faz 3 çalışmada (OlympiADtrial), >300 hasta, metastatik, HER2 negatif, BRCA ile ilişkili meme kanseri hastaları değerlendirilmiştir[33]. Adjuvan veya metastatik hastalar bir antrasiklin ve bir taksan almış ve hormon reseptörü pozitif hastalarda önceden endokrin tedavisi almış olan hastalarda çalışmaya dahil edilmiştir. Yaklaşık 14 aylık ortalama bir takip süresinde, olaparib alan hastalarda kemoterapi ile tedavi edilenlere göre daha iyi PFS elde edilmiştir (7 ay vs. 4.2 ay; [HR] 0.58,% 95 CI 0.43-0.80). Yaklaşık 25 aylık takipte iki grup arasındaki OS, sonuçlar henüz immatür olsa da MMK için öncesinde kemoterapi uygulanmamış alt grup dışında (HR 0.51,% 95 CI 0.29-0.90) önemli ölçüde fark elde edilmemiştir(52). Olaparib ile PFS artışı mÜNMK'nde (HR 0.43,% 95 CI 0.29-0.63), hormon reseptörü pozitif olan hastalardan (HR 0.82,% 95 CI 0.55-1.26) daha yüksek olmuştur.

Derece 3 veya daha yüksek yan etkilerin oranı olaparib ile kemoterapiye göre daha düşük görülmüş (%37 vs. %51), anemi, bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı ve öksürük olaparib ile görülürken, nötropeni, palmar-plantar eritrodizestezi kemoterapi ile daha sık izlenmiştir.

Diğer bir Faz 3 çalışmada (EMBRACA); 431 hasta, metastatik, HER2 negatif, BRCA mutant meme kanseri, Talazoparib, tek ajan kemoterapi (kapesitabin, eribulin, gemcitabin veya vinorelbin) ile karşılaştırılmıştır(34). Yaklaşık 14 aylık medyan takipte, talazoparib alan kişilerde kemoterapi ile tedavi edilenlere göre PFS'nin daha iyi olduğu görülmüştür (8.6 ay vs. 5.6 ay; HR 0.54, % 95 CI 0.41-0.71). Üç yıldan fazla bir takip süresinde, iki grup arasındaki OS farklılığı izlenmemiştir. Talazoparib ile anemi daha fazla iken, yaşam kalitesinin kemoterapi koluna göre daha iyi olduğu izlenmiştir[35].

Bu çalışmalarda, PARP inhibitörleri ile platin bazlı kemoterapi karşılaştırılmamıştır. Ancak öncesinde platin bazlı tedavi alan hastalarda PARP inhibitörlerinin klinik etkinliği olduğu görülmüştür[36].

## SACİTUZUMAB GOVİTECAN

Antikor-ilaç konjugatları, toksik ilaçları doğrudan kanser hücrelerine iletmek için tasarlanmıştır. Trop-2 bir protein olup, ÜNMK'nde ve diğer kanserlerde yüksek seviyelerde olduğu keşfedildikten sonra potansiyel bir hedef haline gelmiştir. Antikor bileşeni, Sacituzumab govitecanın Trop-2'ye bağlandığı gibi, kanser hücrelerinin yüzeyindeki spesifik bir proteine bağlanır. Antikor ve Trop-2 etkileşime girdiğinde, tüm antikor - ilaç konjugatı kanser hücresi içine alınır. Hücrenin içine girdikten sonra, SN-38 adı verilen bir kemoterapi ilacı olan antikora bağlı ilaç salınır ve tümör hücresini öldürür. Trop-2'yi hedefleyen birkaç ilaç geliştirilmiş olsa da, antikor ilaç konjugatı adı verilen bir tedavi türü olan sacituzumab govitecan, FDA tarafından onaylanan ilk Trop-2 ile ilişkili tedavi olmuştur.

Öncesinde 2-10 tedavi almış olan mÜNMK 108 hastanın faz II IMMU-132-01 klinik çalışmasının sonuçlarına dayanarak, sacituzumab govitecan hızla onaylan-

mıştır. Hastalar, 21 günde bir 1. ve 8. günlerde intravenöz olarak 10 mg/kg sacituzumab govitecan almıştır. Tümör görüntülemesi her 8 haftada bir yapılmış ve hastalar, hastalık ilerleyene veya tedaviye toleranssızlığa kadar tedavi edilmiştir[37]. Sacituzumab govitecan ile yanıt oranı %33,3 (% 95 [CI] =%24,6-%43,1) ve medyan yanıt süresi 7,7 ay (% 95 CI = 4,9-10,8) olarak gerçekleşmiştir. Sacituzumab govitecana yanıtı olan hastaların %55,6'sı yanıtını 6 ay veya daha uzun süre, %16,7'si ise yanıtını 12 ay veya daha uzun süre sürdürmüştür. En sık bildirilen yan etkiler (hastaların >%25) bulantı, nötropeni, ishal, yorgunluk, anemi, kusma, alopesi, kabızlık, iştah azalması, döküntü ve karın ağrısıdır. En yaygın 3. veya 4. derece yan etkiler (hastaların >% 5 meydana gelir) nötropeni, beyaz kan hücresi sayısında azalma, anemi, hipofosfatemi, ishal, yorgunluk, bulantı ve kusmadır. Hastaların %2'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Tedaviye bağlı ölüm ve ciddi nöropati veya interstisyel akciğer hastalığı vakası izlenmemiştir. Sacituzumab govitecan'ın faz III ASCENT çalışması devam etmektedir.

## SONUÇ

mÜNMK agresif ilerleyen bir hastalık olup, önceden tek seçenek sitotoksik kemoterapi ajanları kullanılmaktaydı. Son gelişmeler immünoterapi, hedefe yönelik ajanlardan BRCA mutant hastalarda PARP inhibitörleri ve sacituzumab govitecan ile daha az toksik ve daha uzun sağkalımlara ulaşılabildiği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR


(1) *Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemother- apy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2000; 26: 151.*

(2) *Osoba D. Health-related quality of life as a treatment endpoint in metastatic breast cancer. Can J Oncol. 1995; 5 (suppl 1): 47.*

(3) *Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, Zee B, Day A. Palliative effect of chemo- therapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2000; 18: 2395.*

(4) *Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26 (12): 1987-1992.*

(5) *Robertson JF, Howell A, Buzdar A, von Euler M, Lee D. Static disease on anas- trozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1999; 58(2): 157-162.*

(6) *Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 5542.*

(7) *Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based pacli- taxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 7794.*

(8) *Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011; 377: 914.*

(9) *Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or met- astatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015; 33: 594.*

(10) *Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007; 8: 219.*

(11) *Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol. 2004; 22: 2313.*

(12) *Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorel- bine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. J Clin Oncol. 2000; 18: 2385.*

(13) *Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS- 247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer*

*resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2007; 25: 3407.*

*(14) Brunden KR, Ballatore C, Lee VM, Smith AB 3rd, Trojanowski JQ. Brain- penetrant microtubule-stabilizing compounds as potential therapeutic agents for tauopathies. Biochem Soc Trans. 2012; 40: 661.*

*(15) Keller AM, Mennel RG, Georgoulias VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 3893.*

*(16) Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combi- nation with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 1980.*

*(17) Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2004; 40: 536.*

*(18) 43. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2001; 12: 1247.*

*(19) 44. Ambros T, Zeichner SB, Zaravinos J, et al. A retrospective study evaluating a fixed low dose capecitabine monotherapy in women with HER-2 negative meta- static breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014; 146(1): 7-14.*

*(20) Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, Cowan J, Iglesias J, Melemed A. Gem- citabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. Oncology. 2002; 62: 2.*

*(21) 47. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multi- center, randomized, phase III study. Ann Oncol. 2005; 16: 899.*

*(22) Saphner T, Weller EA, Tormey DC, et al. 21-day oral etoposide for metastatic breast cancer: a phase II study and review of the literature. Am J Clin Oncol. 2000; 23: 258.*

*(23) Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel ver- sus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol. 2008; 26: 3950.*

*(24) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 2002; 20: 2812.*

*(25) Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for meta- static breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007; 25: 5210.*

*(26) Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Data- base Syst Rev. 2009; 2: CD003372.*

*(27) Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12: CD008792.*

*(28) Peter Schmid 1, Sylvia Adams 1, Hope S Rugo 1, Andreas Schneeweiss 1, Carlos H Barrios 1, Hiroji Iwata 1, Véronique Diéras 1, Roberto Hegg 1, Seock-Ah Im 1, Gail Shaw Wright 1, Volkmar Henschel 1, Luciana Molinero 1, Stephen Y Chui 1, Roel Funke 1, Amreen Husain 1, Eric P Winer 1, Sherene Loi 1, Leisha A Emens 1, IMpassion130 Trial Investigators Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, ngl J Med 2018 Nov 29; 379(22): 2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.Epub 2018 Oct 20.*

*(29) Tentori L, Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer ther- apy. Pharmacol Res. 2005; 52: 25.*

*(30) Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature. 2005; 434: 913.*

*(31) Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005; 434: 917.*

*(32) Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibi- tor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and*

*advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010; 376: 235.*

*(33) Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P, Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523. Epub 2017 Jun 4.*

*(34) Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, RochéH, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018; 379(8): 753. Epub 2018 Aug 15.*

*(35) Litton JK et al Talazoparib in germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer: Final overall survival results from randomized Phase 3 EMBRACA trial AACR 2020; Abstract CT071.*

*(36) Dieras VC, Han HS, Kaufman B, et al Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer Ann Oncol. 2019; 30S: ESMO #LBA9.*

*(37) FDA Approves Sacituzumab Govitecan-hziy for Patients With Previously Treated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer May 28, 2020, by NCI Staff.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# METASTATİK HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER2 NEGATİF MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Dr. Özge Gümüşay

*University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California, USA*

***Özet***

*Hormon reseptörü (HR) pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserinde temel tedavi yöntemi endokrin tedavi olup primer ve kazanılmış endokrin direnç tedavi etkinliğini sınırlar. Klinik çalışmalarda endokrin duyarlılık süresinin uzatılması veya yeniden kazanılması için yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu sayede kemoterapi kullanımın geciktirilmesinin yanı sıra sağkalım ve hayat kalitesinin arttırılması amaçlanır. Son dönemde yayınlanan klinik çalışmalarda, hedefli tedavilerin endokrin tedavi ile kombinasyonun etkin olduğu gösterildi. Metastatik birinci ve ikinci basamakta endokrin tedaviye siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörlerinin eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımda belirgin iyileşme sağlandı. İlk basamakta kemoterapi tedavisi ise endokrin tedaviye dirençli veya semptomatik viseral krizde olan hastalara verilmesi önerilmektedir. Bu derlemede HR pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserli hastaların tedavi yöntemlerinin özetlenmiştir.*

***Abstract***

*Endocrine therapy is the mainstay of treatment for patients with HR positive/HER2 negative metastatic breast cancer. However, primary and acquired resistance limits efficacy. Clinical trials are focused on the identification of new treatment options that could prolong or restore endocrine sensitivity, delay the use of chemotherapy, and improve the survival and quality of life of patients. Recently, clinical trials have shown efficacy of combination therapy with targeted agents and endocrine therapy. The addition of CDK4/6 inhibitors to endocrine treatment markedly improved progression-free survival in the first- and second-line settings. Upfront chemotherapy should be considered for endocrine resistant patients or those in symptomatic visceral crisis. This review article will summarize current treatment modalities in clinical practice for HR positive/HER2 negative metastatic breast cancer.*

## A. Giriş

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup, 2018 yılında 2 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmuştur[1]. Meme kanserli hastaların yaklaşık %5-6'sı tanı anında metastatik hastalık ile prezente olurken, erken evre meme kanserli hastaların %30-50'sinde uzak metastaz ile relaps gelişir[2]. Metastatik meme kanserli (MMK) hastalarda 5 yıllık sağkalım %27'dir[3]. Meme kanserinde hormon reseptörü pozitif/HER2 negatif meme kanseri (HR pozitif/HER2 negatif MK) en sık moleküler alt tiptir[4]. HR pozitif/HER2 negatif MMK'de temel tedavi yaklaşımı endokrin tedavidir (ET); ET ile yaşam kalitesi daha iyi olup hastaların kemoterapi tedavisine geçişini geciktirir. Bu derlemede HR pozitif/HER2 negatif MMK'de tedavi seçeneklerini özetlenecektir.

## B. Sistemik Tedavi Seçenekleri

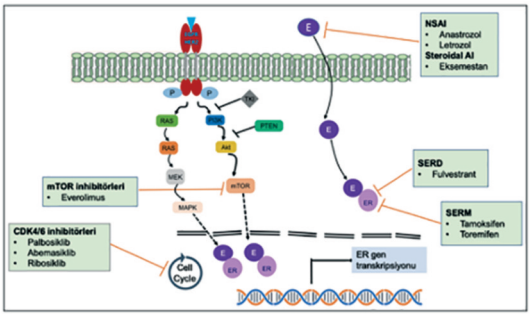
Viseral krizi olmayan HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastalarda tedavi seçeneği yalnız ET veya ET

ile hedefli tedavilerin kombinasyonudur. ET seçenekleri selektif östrojen reseptör (ER) modülatörü (SERM; tamoksifen), aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, eksemestan) ve selektif ER down regülatörü (SERD; fulvestrant) olup, HR pozitif MMK'de temel tedavi yöntemidir. Hastalara tedavi verilirken hastalık bölgesi ve yaygınlığı, organ fonksiyonları, daha önce aldığı sistemik tedavi, hastalıksız geçen sürenin uzunluğu, hastalık progresyon hızı ve BRCA1/2 mutasyon varlığı önem taşır[5, 6]. Adjuvan ET'den 1 yıl sonra progrese olan veya de novo MMK ile prezente olan hastalar, metastatik birinci basamakta ET için uygun hastalardır. Çoğu premenopozal ve postmenopozal HR pozitif meme kanserli hasta, hastalık progresyonunda sıralı ET'den yarar görür. ET ile tümürde küçülme sağlanan ya da uzun süre hastalıkta stabilizasyon elde edilen hastalarda hastalık progresyonunda yeni ET verilmelidir. Adjuvan ET alırken ya da tamamlandıktan sonra 12 ay içinde progrese olan ve metastatik hastalık birinci basamakta ET ile progresyon gösteren hastalara ikinci basamakta ET monoterapi ya da hedefli tedaviler ile kombine olarak uygulanabilir. ET'de sıralama daha önce aldığı tedaviler, tedaviye tolerans ve hasta tercihine göre belirlenir. HR pozitif premenopozal hastaların büyük çoğunluğu klinik çalışmalara dahil edilmediği için bu hastalarda yeterli over supresyonu veya over ablasyonu (OS/OA) sağlandıktan sonra postmenopozal hastalar gibi tedavi edilmelidir.

HR pozitif MMK hastaların %30-50'si de novo ET dirençlidir ve hastaların çoğunluğunda da kazanılmış ET direnç gelişir[2-7]. ET direnç mekanizmaları ER ekspresyon kaybı, değişimi ve aşırı ekspresyonu, büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonu, sinyal iletim yolaklarının aktivasyonu, fosfatidilinositol 3-kinaz-Akt-Mammalian Target of Rapamisin (PI3K-Akt-mTOR) yolakta aktivasyonu, hücre siklus progresyonunda disregülasyonu ve HDAC epigenetik modifikasyonları içerir[8]. ET'e direnci geciktirmek veya ET'e duyarlı hale getirebilmek için hedefli tedaviler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. ET'e hedefe yönelik ajanlardan siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin (CDK 4/6 inhibitörleri), selektif fosfoinositid 3-kinaz alfa (PI3K∝) inhibitörlerin ve mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin tedavi yanıtını arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra AKT ve histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir. ET ve hedefe yönelik tedavilerin etki mekanizması *(Şekil 1)*'de özetlenmiştir.

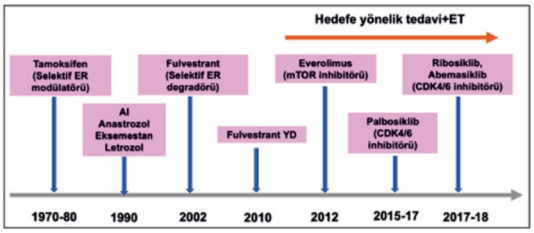
### I. Birinci Basamakta Tedavi Seçenekleri

Östrojen sinyalizasyonu mitojenik bir yolak olup siklin D, mRNA ve protein ekspresyonunu üretimini stimüle eder. Siklin D, CDK 4/6'a bağlanarak aktive eder ve hücre siklusununda önemli rol oynar. RB1 fosforile olur, transkripsiyon faktörü E2F salınır bu da hücre siklusunda G1'den S fazına geçişini sağlar ve DNA replikasyonu ile sonuçlanır. Selektif olarak CDK 4/6 inhibisyonu hücre siklusunu G1 fazında durdurur bu da hücre ölümü ve tümörde küçülme sağlar[10, 11]. CDK 4/6 aktivasyonunun östrojen sinyalizasyonu ile olması nedeniyle ET ve CDK 4/6 inhibitör kombinasyon tedavisi sinerjik antitümör aktiviteye sahiptir. HR pozitif/HER2 negatif MMK'de endokrin tedavinin değişim süreci *(Şekil 2)*'de özetlenmiştir.




*Şekil 1: ET ve hedefe yönelik tedavilerin etki mekanizması (Johnston SR ve arkadaşlarının çalışmasından adapte edildi[9].)*

*Kısaltmalar: ET, endokrin tedavi; ER, östrojen reseptörü; YD, yüksek doz; mTOR, mammalian target of rapamisin; CDK, siklin bağımlı kinaz.*




*Şekil 2: HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserinde endokrin tedavinin değişim süreci*

In vitro preklinik çalışmalarda CDK 4/6 inhibisyonu ile luminal HR pozitif meme kanseri hücrelerinde proliferasyonun inhibe olduğunun gösterilmesi ile faz II PALOMA-1 çalışması dizayn edildi[12, 13]. Bu çalışmada postmenopozal HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastalarda birinci basamakta palbosiklibin letrozole eklenmesi ile PFS'de 10 aylık artış gözlendi[13]. Palbosiklib ağızdan günde bir kez 125 mg dozunda 3 hafta verilip 1 hafta ara verilir, yarılanma ömrü 27 gündür. Bu çalışmanın sonucunda palbosiklibin metastatik birinci basamakta kullanımına 2015 yılında FDA akselere onay verdi. Bu çalışmayı takip eden faz III çalışmalar ile postmenopozal ve premenopozal olup OS/OA tedavisi alan hastalarda birinci basamakta aromataz inhibitörleri (AI) ile CDK 4/6 inhibitörleri (palbosiklib, riboskiklib veya

abemasiklib) kombinasyonu yalnız AI kullanımına göre PFS artışı sağladı ve onay aldı. Faz III PALOMA-2 çalışmasında metastatik birinci basamakta palbosiklib-letrozol kombinasyonu ile PFS 27.6 aya karşı plasebo-letrozol ile karşılaştırıldığında PFS'de (27.6 aya karşı 14.5 ay; HR, 0.58) ve objektif yanıt oranında (ORR) artış (%42'e karşı %35) sağladığı gösterildi[14, 15]. Palbosiklib ile letrozol kombinasyonu ile en sık grad 3/4 nötropeni, lökopeni ve anemi yan etkileri görüldü[14]. HR pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserinde hedefe yönelik ajanların etkinliğini araştıran klinik çalışmalar ve sonuçları *(Tablo 1)*'de özetlenmiştir.

Ribosiklib diğer bir CDK 4/6 inhibitörü olup ağızdan günde bir kez 600 mg dozunda 3 hafta kullanılıp 1 hafta ara verilir, yarı ömrü 32.6 gündür[16]. Faz III MONALEESA-2 çalışmasında ribosiklib ve letrozol kombinasyonun metastatik birinci basamakta etkinliği değerlendirildi. Kombinasyon tedavisi ile PFS artışı 25.3 aya karşı sadece letrozol kolunda 16 aydı (HR, 0.56). En sık grad 3/4 yan etkiler nötropeni, lökopeni ve anormal karaciğer fonksiyon testleri oldu[17].

CDK 4/6 inhibitörlerinden abemasiklib, ET ile birlikte ağızdan 150 mg günde iki kez sürekli olarak verilir ve ilacın yarı ömrü 17-38 gündür[18]. Faz III MONARCH 3 çalışmasında metastatik birinci basamakta abemasiklib ve AI (letrozol veya anastrozol) kombinasyonu ile medyan PFS abemasiklib kolunda 28.1 ay karşı plasebo kolunda 14.7 aydı (HR, 0.54)[19, 20]. Kombinasyon kolunda en sık grad 3 ve üzeri yan etkiler diyare (%9.5'e karşı %1.2), nötropeni (%21.1'e karşı %1.2) ve lökopeni (%8'e karşı %0.6) olarak gözlemlendi[19]. Bu üç çalışmada da AI ile CDK 4/6 inhibitörlerinin kombinasyonu tüm alt gruplarda PFS yararı sağlarken bazı çalışmalarda da OS yararı gösterildi *(Tablo 1)*.

Pek çok çalışmada AI ve CDK 4/6 inhibitörü kombinasyonlarının etkinliği postmenopozal hastalarda değerlendirilirken az oranda OS/OA tedavi alan premenopozal hasta çalışmalara dahil edildi. Faz III MONALEESA-7 çalışması bu açıdan farklı olup bu çalışmada pre ve perimenopozal hastalarda ribosiklib etkinliği değerlendirildi. Metastatik birinci basamakta 672 pre- veya perimenopozal hastada ribosiklib-plasebo ile ribosiklib-goserelin-nonsteroidal AI (NSAI) veya ribosiklib-tamoksifen kombinasyonu karşılaştırıldı. Bu çalışmada pre- ve perimenopozal hastalarda NSAI veya tamoksifene ribosiklib eklenmesi ile 10.8 ay PFS artışı gösterildi (HR, 0.55)[21]. Metastatik birinci basamakta, ribosiklibin ET'e eklenmesi ile OS'de artış sağladığı gösterildi (%70'e karşı %46; HR, 0.71)[22]. Ancak tamoksifen ve ribosiklib kombinasyonu ile QTc uzama riskinin fazla olması nedeniyle önerilmemektedir[23]. Bu çalışmalar ışığında HR pozitif/HER2 negatif MMK'li postmenopozal ve OS/OA tedavisi alan premenopozal hastalarda CDK 4/6 inhibitörleri ile AI kombinasyonu metastatik birinci basamakta tercih edilen tedavi seçeneği oldu[24].

**Tablo 1: ET ile birlikte kullanılan hedefe yönelik ajanların faz II ve faz III çalışma sonuçları**

| Hedefe yönelik ajan | Çalışma | Faz | Tedavi Basamağı | Tedavi | PFS, ay HR | OS, ay HR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Palbosiklib (Palbo) | PALOMA-1[13] | II | 1. | Palbo/ LET karşı LET | 20.2 karşı 10.2 HR 0.48 | 37.5 karşı 34.5 HR 0.89 (NS) |
| | PALOMA-2[14, 15] | III | 1. | Palbo/Let karşı PBO/LET | 27.6 karşı 14.5 HR 0.58 | NA |
| | PALOMA-3[46,47] | III | ET almış; 1 basamak KT* | Palbo/FUL karşı PBO/FUL | 9.5 karşı 4.6 HR 0.46 | 34.9 karşı 28.0 HR 0.81 |
| Ribosiklib (Ribo) | MONALEESA-2[17] | III | 1. | Ribo/LET karşı PBO/LET | 25.3 karşı 16.0 HR 0.56 | NR karşı 33.0 HR 0.74 |
| | MONALEESA-3[31, 32] | III | 1. veya 2. basamak; KT yok | Ribo/FUL karşı PBO/FUL | 20.5 karşı 12.8 HR 0.59 | NR karşı 40.0 HR 0.72 |
| | MONALEESA-7[21, 22] | III | 1. basamak; 1 basamak KT almış* | Ribo/ET karşı PBO/ET# | 23.8 karşı 13 HR 0.55 | NR karşı 40.9 HR 0.71 |
| Abemasiklib (Abema) | MONARCH-1[66] | II | ET almış; 1-2 basamak KT almış | Abema | 6.0 | 22.3 |
| | MONARCH-2[48,49] | III | ET almış; KT almamış | Abema/FUL karşı PBO/FUL | 16.4 karşı 9.3 HR 0.55 | 46.7 karşı 37.3 HR 0.75 |
| | MONARCH-3[19,20] | III | 1. | Abema/ANA veya LET karşı PBO/ANA veya LET | 28.1 karşı 14.7 HR 0.54 | NA |
| Everolimus (EVE) | TAMRAD[57] | II | ET almış | EVE/TAM karşı TAM | 8.6 karşı 4.5 HR 0.54 | NA |
| | BOLERO-2[58] | III | ET almış | EVE/EXE karşı PBO/EXE | 7.8 karşı 3.2 HR 0.45 | 31.0 karşı 26.6 HR 0.89 |
| Alpelisib (ALP) | SOLAR-1[54, 55] | III | ET almış | ALP/FUL karşı PBO/FUL | 11.0 karşı 5.7 HR 0.65 | 39.3 karşı 31.4 HR 0.86 (NS) |

*Kısaltmalar: CDK 4/6i: Siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri; LET: Letrozol; FUL: Fulvestrant; ET: Endokrin tedavi; ANA: Anastrozol; TAM: Tamoksifen; EXE: Eksemestan; EVE, Everolimus; ALP, Alpelisib; PBO: Plasebo; PFS: Progresyonsuz sağkalım; OS: Toplam sağkalım; HR: Hazard oranı; NR: ulaşılamadı; NA: mevcut değil; PI3K/AKT: Fosfatidilinositol 3'-kinaz (PI3K)-Akt; NS: istatistiksel anlamsız; KT: kemoterapi*

**: metastatik evrede bir basamak KT almasına izin verildi; # overyan supresyon için GNRH analog tedavisi*

Fulvestrant ER antagonisti ajan olup metastatik birinci basamak tedavide anastrozol ile benzer etkinliktedir (ORR %36'a karşı %35.5)[25]. FIRST çalışmasında

progresyona kadar geçen süre fulvestrant kolunda 23.4 aya karşı anastrozol kolunda 13.1 ay (HR, 0.63) iken, OS fulvestrant kolunda 54.1 aya karşı anastrozol kolunda 48.4 aydı (HR, 0.70)[26, 27]. Faz III CONFIRM çalışmasında ise fulvestrant 500 mg doz ile 250 mg doz karşılaştırıldı; 500 mg ile PFS ve OS'de artış gösterildi[28, 29]. Bu çalışma ile fulvestrant uygulama şekli ilk ayda 500 mg dozda 2 haftada bir 3 doz yükleme sonrası 500 mg aylık idame olarak belirlendi. Faz III FALCON çalışmasında ET almamış HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastalarda fulvestrant, anastrozol ile karşılaştırıldı. Fulvestrant ile PFS'de artış saptandı (16.6 aya karşı 13.8 ay; HR, 0.797)[30]. Fulvestrantın CDK 4/6 inhibitörleri ile etkinliğinin değerlendirildiği faz III MONALEESA-3 çalışmasında daha önce ET almamış ya da almış ve progrese olmuş hastalarda fulvestranta ribosiklib eklenmesi ile PFS'de artış gözlendi; kombinasyon kolunda PFS 20.5 ay iken sadece fulvestrant kolunda 12.8 aydı (HR, 0.59)[31]. Bu çalışmanın ek analizinde 42. ayda tahmin edilen OS oranı ribosiklib kolunda %57.8 iken plasebo kolunda %45.9 istatistiksel olarak anlamlıydı[32]. Daha önce ET alan ve almayan hastalarda fulvestranta ribosiklib eklemenin PFS yararı gösterildi(31). Yapılan çalışmalarda fulvestranta abemasiklib ve palbosiklib eklenmesi PFS yararı sağladı. MONALEESA-3 çalışması ile postmenopozal ve OS/OA premenopozal hastalarda fulvestrant ile CDK 4/6 inhibitörleri ikinci basamakta tercih edilen tedavi opsiyonu oldu[24].

FALCON çalışmasında HR pozitif/HER2 negatif MMK'de birinci basamakta fulvestrant tedavisi anastrozol ile karşılaştırıldığında fulvestrantın üstün çıkması, CDK 4/6 inhibitörü ile kombine kullanılan iki ET ajan arasında etkinlik farkı var mı sorusunu akla getirdi. PARSIFAL çalışması metastatik birinci basamakta fulvestrant-palbosiklib kombinasyonu ile letrozol-palbosiklib karşılaştırıldı. Her iki kolda PFS benzer çıktı. Bu çalışma ile palbosiklibe fulvestrant veya letrozol eklemenin birbirine üstünlüğü gösterilemedi[33].

CDK 4/6 inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler; palbosiklib ve ribosiklib için en sık grad 3/4 toksisite nötropeni olup febril nötropeni artışı eşlik etmez. Abemasiklib ile en sık grad 3/4 toksisite diyare olup nötropeni de görülebilir. CDK 4/6 inhibitörlerinin kullanımında toksisite monitorizasyonu önem taşır. Palbosiklib kullanan hastalarda tam kan sayımı (CBC) takibi önerilir. Ribosiklib kullanan hastalarda CBC, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT; ALT, AST, total bilirubin), QT uzaması açısından serum elektrolitleri (K, Ca, Mg, P) ve EKG takibi önerilir. Abemasiklib kullanan hastalarda ise CBC, KCFT takibi, tromboz ve pulmoner emboli semptom ve bulguları takibi yapılır. CDK 4/6 inhibitörlerinin tam doz başlanması gerekir, toksisiteye göre doz ayarı yapılmalıdır.

CDK 4/6 inhibitörlerinden hangisini tercih edeceğimizde hastanın komorbiditesi (kemik iliği, kardiyovasküler, gastrointestinal), eş zamanlı kullanılan ilaçlar, CNS metastazı, klinisyenin deneyimi ve ilacın ödenmesi etkili olur[34, 35]. Abemasiklib CNS metastazlı hastalarda tercih edilebilir. Abemasiklibin beyin zarı geçişli olduğu preklinik çalışmalarda gösterildi. Carey K ve arakadaşlarının çalışmasında beyin metastazlı HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastalarda abemasiklib ile klinik yarar oranı %25, medyan PFS 4.4 aydı[36]. Abemasiklibin beyin metastazlı hastalarda etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Yaşlı hastalarda ET ile CDK 4/6 inhibitörlerinin kombinasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. MONALEESA-2 çalışmasında ≥65 yaş hastalar ile <65 yaş hastalar karşılaştırıldığında, letrozol tedavisine ribosiklib eklenmesi yaştan bağımsız benzer PFS ve ORR yararı sağlamıştır. CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımıyla yaşlı hastalarda genç hastalar ile benzer yan etkiler gözlenmiştir[37].

Fulvestrant ve AI kombinasyonunun metastatik birinci basamakta etkinliğini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar saptandı. FACT çalışmasında fulvestrant-anastrozol kombinasyonu sadece anastrozolden üstün olmadığı gösterildi (progresyona kadar geçen zaman için HR, 0.99)[38]. Faz III SoFEA çalışmasında NSAI tedavisine kazanılmış direnci olan hastalarda sadece fulvestrant ile fulvestrant anastrozol/eksemestan kombinasyonu etkinliği karşılaştırıldı. Medyan PFS sadece fulvestrant ile 4.8 ay, anastrozol-fulvestrant ile 4.4 ay, fulvestrant-eksemestan ile 3.4 aydı. Bu çalışmada gruplar arasında ORR klinik yarar oranı ve OS farkı saptanmadı[39]. SWOG S0226 çalışmasında PFS (HR 0.80) ve OS (HR 0.81) anastrozol-fulvestrant kombinasyon kolunda üstün çıktı. Alt grup analizinde adjuvan tedavide tamoksifen almayan hastalarda kombinasyon kolunda OS yararı monoterapiye göre belirgin üstündü (medyan OS 52.2 aya karşı 40.3 ay)[40]. Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların nedeni tartışmalıdır. SWOG S0226 çalışmasında hasta popülasyonu FACT ile karşılaştırıldığında, daha fazla hasta daha önce ET almamıştı. FACT çalışmasında hasta popülasyonu daha heterojen olup postmenopozal ve premenopozal hastalar çalışmaya dahil edilmişti. SoFEA çalışmasına ise sadece AI tedavisi altında progrese olan ET dirençli hastalar dahil edilmişti. Bu çalışmalar ışığında postmenopozal hastalarda AI ile fulvestrant kombinasyonu birinci basamakta kılavuzlarda yer alsa da bu şekilde kullanımı kliniğe yansımamıştır. SWOG S0226 çalışmasının sonuçlarını konfirme edecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Monoterapi olarak postmenopozal hastalarda AI kullanımı için kanıtlar vardır ve her üç ajan da benzer etkinliktedir[41]. Premenopozal hastalarda monoterapi olarak tamoksifen kullanılabilir[42]. Postmenopozal hastalarda ise AI monoterapi, tamoksifen monoterapiye göre üstün olup bu üstünlük sınırlıdır[43, 44]. Faz III randomize bir çalışmada ise postmenopozal hastalarda birinci basamakta eksemestan ile tamoksifen karşılaştırılmış iki kol arasında PFS ve OS'de istatistiksel olarak fark saptanmamıştır[45].

Sonuç olarak HR pozitif/HER2 negatif MMK birinci basamakta postmenopozal hastalarda AI ile CDK 4/6 inhibitör kombinasyonu, fulvestrant ile CDK 4/6 inhibitör kombinasyonu ve fulvestrant monoterapi öncelikli tedavi seçeneklerdir. Bunlar dışında NSAI (anastrozol, letrozol) steroidal AI (eksemestan) ve SERM (tamoksifen veya toremifen) tedavisi de verilebilir. Premenopozal hastalar ise, OS/OA ile eklenerek postmenopozal hastalar ile benzer tedaviler veya SERM ile tedavi edilebilir[24].

### II. İkinci Ve İleri Basamaklardaki Tedavi Seçenekleri

Metastatik hastalık için AI tedavisi almış ve daha önce bir basamak kemoterapi almış ya da almamış hastalarda progresyon sonrası Fulvestrant ve CDK 4/6 inhibitör kombinasyonu tercih edilen tedavi seçeneğidir. Faz III PALOMA-3 çalışmasında AI altında progrese olan pre- veya postmenopozal hastalarda fulvestrant-palbosiklib kombinasyon tedavisi ile fulvestrant-plasebo karşılaştırıldı. Bu çalışmada daha önce kemoterapi alan hastaların çalışmaya dahil edilmesine izin verildi ve hastaların yaklaşık 1/3'ü kemoterapi almıştı. Pre- ve perimenopozal hastalara goserelin tedavisi verildi. Medyan PFS kombinasyon kolda 9.5 ay iken fulvestrant kolda 4.6 ay (HR 0.46; p<0.000001) olarak saptandı. Kombinasyon kolda en önemli grad 3/4 yan etki hastaların %65'inde görülen nötropeniydi[46, 47]. Faz III MONARCH 2 çalışmasında daha önce ET altında progrese olan hastalar, fulvestrant-plasebo ve fulvestrant-abemasiklib koluna randomize edildi. Kombinasyon kolunda PFS'de (16.4 aya karşı 9.3 ay; HR, 0.55) ve ORR'de (%48'e karşı %21) artış sağlandı; bu PFS yararı tüm alt gruplarda gösterildi. Fulvestranta abemasiklib eklenmesi ile OS'de yaklaşık 9.5 aylık artış gösterildi (46.7 aya karşı 37.3 ay; HR, 0.757)[48, 49]. Bu çalışmalar ışığında daha önce ET almış postmenopozal ve OS/OA alan premenopozal hastalarda fulvestrant tedavisine CDK 4/6 inhibitörü eklenmesi PFS'de istatistiksel katkı sağladığı gösterildi. Daha önce CDK 4/6 inhibitör tedavisi alıp progrese olan hastalara bir basamak daha CDK 4/6 inhibitör içeren kombinasyon verilmesini destekleyen çalışma şu an için bulunmamaktadır.

Birinci basamakta ET'e CDK 4/6 inhibitörlerinin eklenmesi ile medyan PFS >20 ay, ikinci basamakta medyan PFS 9.5-20.5 ay olarak saptandı ve tüm çalışmalarda benzer HR gösterildi. Hedefe yönelik ajanlar ile maksimum yarar sağlanarak toksisitenin minimal olabilmesi için bu ajanlar tüm hastalara verilmeli mi ve optimum sıralama nedir henüz bilinmemektedir. Elimizdeki veriler ile şu an için hastaya ve hastalık özelliklerine göre tedavinin kişiselleştirilmesi önerilmektedir. Devam eden çalışmalarda hangi hastalar CDK 4/6 inhibitörlerinden yarar görür, bu ajanların erken evrede verilmesi katkı sağlar mı ve kombinasyon stratejileri (kemoterapi, radyoterapi ve immün checkpoint inhibitörleri ile kombinasyonu) araştırılmaktadır.

CDK 4/6 inhibitörlerinin kullanılması ile birlikte bu ajanlara karşı kazanılmış direnç önemli bir araştırma konusu oldu. Preklinik çalışmalarda RB1 mutasyonu, CCDNE amplifikasyonu, CDK6 amplifikasyonu veya CDK2 inhibitörlerinin supresyonun (p21CIP1, p27 KIP1) kazanılmış dirençte rolü olduğu düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda yüksek RB1 ve CCND1 ile düşük seviyede CDKN2A tedaviye duyarlılıkla ilişkili bulundu. Yine CDK 4/6 inhibitörleri, kazanılmış dirence mitojenik yolakları (mTOR, AKT) stimüle ederek katkı sağlayabilmektedir. CDK 4/6 inhibitörlerinin Rb aracılı siklin D ekspresyonunu arttırarak CDK2 etkileşimi ile CDK 4/6 kinaz blokajını zayıflatabileceği düşünülmektedir(50).

Yapılan çalışmalarda CDK 4/6 inhibitör ajanlara yanıtı predikte edebilmek için, CCND1 amplifikasyonu ve translokasyonu, p16 kaybı, CDK 4 veya CDK 6 amplifikasyonu, CDKN2A kaybı, wild ESR1 ve düşük CCNE1 ekspresyonu araştırıldı. Yapılan çalışmalarda şu ana kadar prediktif moleküler biyobelirteç saptanamadı[50, 51]. CDK 4/6 inhibitör tedavi sonrası progrese olan hastalarda bu ajanlara devam edilmeli mi, yoksa farklı bir CDK 4/6 inhibitörüne mi geçilmeli, ya da birlikte kullanılan ET mi değiştirilmeli mi son dönemde merak edilen konular oldu. CDK 4/6 inhibitör tedavi ile progresyon sonrası CDK 4/6 inhibisyonun devam edilmesinin etkinliğinin araştırıldığı PACE (NCT03147287) ve MAINTAIN (NCT02632045) çalışmaları devam etmektedir. Bu sorulara cevap veren şu an için elimizde data olmamakla birlikte devam eden klinik çalışmalarda bu sorular önemli araştırma konusudur.

HR pozitif/HER2 negatif MMK'de ET'e dirençte PI3K/AKT/mTOR yolağı önemli rol oynar. HR pozitif/HER2 negatif hastaların yaklaşık %40'nda PIK3CA mutasyonu olup bu mutasyon PI3K alfa izoformun hi-

peraktivasyonunu indükler. PI3K/AKT ve MAPK yolağı östrojen ile aktive olur ve ER ve PR hücre yüzey ekspresyonunu baskılar. PI3K/AKT sinyal yolaktaki aktivasyon hormon reseptör deaktivasyonuna yol açar. Bu da östrojen yokluğunda ER'ü fosforile ederek östrojen bağımsız hormon reseptör aktivasyonu ile ET'e direnç mekanizması geliştirir[52, 53]. Faz III SOLAR-1 çalışmasında daha önce AI tedavisini lokal ya da metastatik hastalık için alan ve progrese olan hastalarda PIK3CA mutasyon varlığı test edildi. PIK3CA mutasyonu olan hastalar fulvestrant-plasebo ve fulvestrant-PIK3 inhibitörü alpelisib kombinasyon kollarına randomize edildi. Kombinasyon kolunda PFS 11 ay iken yalnız fulvestrant alan hastalarda 5.7 aydı (HR, 0.65; p<0.001)[54]. Bu çalışmanın ESMO 2020 Kongresi'nde sağkalım analiz sonuçları açıklandı. Medyan sağkalımda alpelisib-fulvestrant kombinasyon kolunda 7.9 aylık uzama saptandı ancak istatistiksel anlamlı değildi. Akciğer ve/veya karaciğer metastazı olan hastalarda alpelisib alan hastalarda medyan OS artışı gözlendi (HR 0.68). Alpelisib alan hastalarda kemoterapi tedavisine kadar geçen sürede 8.5 aylık uzama gözlendi. Medyan PFS analizleri tekrarlandı ve alpelisib kolda 22.8 ay iken plasebo kolda 18.2 aydı[55]. Alpelisib kolda en sık grad 3/4 yan etkiler hiperglisemi (%36.6'a karşı %0.7) döküntü (%9.9'a karşı %0.3) diyare (%6.7'e karşı %0.3) olarak gözlemlendi.

Metastatik birinci basamakta ET ile CDK 4/6 inhibitörünün sık kullanılması nedeniyle bu tedavi altında progrese olan hastalarda alpelisib etkinliği araştırılmaktadır. Devam eden faz II BYLieve çalışmasında AI ile CDK 4/6 inhibitörü kombinasyon tedavisi sonrası progrese olan PIK3CA mutant hastalarda alpelisib ile fulvestrant kombinasyon tedavinin etkinliği değerlendirilmektedir. Açıklanan ilk analizinde 6 ay sonunda progresyonsuz hasta oranı %50.4 ile primer sonlanım noktası karşılandı. İkincil sonlanım noktası medyan PFS 7.3 ay olarak saptandı[56].

Endokrin direnç mekanizmalarından bir tanesi mTOR sinyal yolağının aktivasyonudur. Pek çok çalışmada mTOR yolağın inhibisyonun ET yanıt süresini uzattığı gösterildi. Faz II TAMRAD (GINECO) çalışmasında AI tedavisi altında progrese olan hastalarda yalnız tamoksifen ile oral mTOR inhibitörü everolimus ve tamoksifen kombinasyonu karşılaştırıldı. Klinik yarar oranı sadece tamoksifen ile %42.1, kombinasyon ile %61.1 olarak saptandı. Progresyona kadar geçen zaman everolimus kolunda 8.5 ay, sadece tamoksifen kolunda ise 4.5 aydı[57]. Faz III BOLERO-2 çalışmasında NSAI tedavisi altında progrese olan postmenopozal hastalar, eksemestan-plasebo ve eksemestan-everolimus koluna randomize edildi. Medyan PFS'de kombinasyon tedavisi ile yaklaşık 7 aylık artış gösterildi (11 aya karşılık 4.1 ay; HR, 0.38). Everolimus alan kolda en önemli yan etkiler stomatit, enfeksiyon, döküntü, pnömonit ve hiperglisemi olarak gözlendi[58]. Bu çalışma ile BOLERO-2 çalışma kriterlerini karşılayan hastalar için everolimus ve eksemestan kombinasyonu bir tedavi seçeneği oldu. Ek olarak everolimusa tamoksifen ve fulvestrant eklenmesi diğer tedavi seçenekleri olarak kılavuzlarda yerini aldı. Everolimus tedavisi altında progrese olan hastalarda everolimus içeren tedavilerin kullanımı ile ilgili elimizde veri bulunmamaktadır.

İkinci basamakta AI monoterapi tedavisi diğer bir seçenek olup her üç AI (letrozol, anastrozol, eksemestan) benzer etkinliktedir[59, 60]. Daha önce AI almamış, kombinasyon tedavisi için uygun olmayan ve tek ajan tedaviyi tercih eden hastalarda AI monoterapisi yararlı olabilir. Daha önce NSAI alan hastalara steroidal AI ya da tam tersi daha önce steroidal AI alan hastaya NSAI verilebilir. Daha önce AI alan hastalarda tamoksifen ikinci basamakta verilebilir[61].

Tamoksifen altında progrese olan hastalarda fulvestrant da anastrozol kadar etkili bir seçenek olduğu yapılan çalışmalarda gösterildi[62, 63]. Faz II çalışmada AI tedavi sonrası progrese olan hastalarda fulvestrant monoterapi ile 6 ayda %14.3 parsiyel yanıt ve %20.8 stabil hastalık elde edildi[64]. Faz III EFECT çalışmasında NSAI tedavisi altında progrese olan postmenopozal hastalarda fulvestrant ve eksemestan tedavisinin klinik yararı benzerdi (CBR %32.2'e karşı %31.5). Bu çalışmada hastalar fulvestrant tedavisini 500 mg yükleme dozunu takiben idamede 14. gün, 28. gün ve sonrasında aylık 250 mg dozda almıştı[65].

Sonuç olarak daha önce CDK 4/6 inhibitör içeren tedavi almamış hastalarda ikinci basamak tedavide fulvestrant ile CDK 4/6 inhibitör kombinasyonu (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib) önerilir. Metastatik birinci basamakta AI sonrası progrese olan hastalarda PIK3CA mutasyonu varlığında fulvestrant ve alpelisib kombinasyonu tercih edilebilecek diğer bir tedavi opsiyonudur. Everolimus ile AI veya tamoksifen veya fulvestrant kombinasyonu önerilen diğer tedavi seçenekleridir. ESR-1 mutasyonu sıklıkla daha önce AI kullanan hastalarda saptanır. ESR-1 mutasyonu saptanan hastalar AI ve tamoksifen tedavisine dirençlidir bu nedenle mutasyon saptanan hastalarda fulvestrant tercih edilir[24].

### III. Diğer Seçenekler

Abemasiklib, monoterapi olarak etkinliği gösterilmiş tek CDK 4/6 inhibitör ajandır. Monoterapi olarak günde iki kez 200 mg her gün ara vermeden kullanılır. Faz II MONARCH 1 çalışmasında ET'e dirençli daha önce

çok basamak sistemik tedavi (ortalama 3 basamak sistemik tedavi) almış hastalarda abemasiklib monoterapi etkinliği araştırılmıştır. Hastaların %90'da viseral metastaz olup bu hastaların yaklaşık yarısında 3 bölgede metastaz vardı. Abemasiklib monoterapi ile ORR %19.7, medyan PFS 6 ay ve medyan OS 22.3 ay olarak saptandı[66]. En sık görülen yan etki diyare olup yaklaşık hastaların %90.2'sinde gözlemlendi. Grad 3/4 nötropeni hastaların %26,9'unda saptandı[66]. Bu çalışma ile abemasiklib monoterapisi, metastatik hastalık için daha önce ET ve kemoterapi almış ve progrese olmuş hastalar için bir seçenek olarak kılavuzlara girdi[24].

Meme kanserli hastaların yaklaşık %5'i germline BRCA mutasyonu taşıyıcısı olup HER2 negatif hastalıkta saptanma oranı yüksektir. Faz III OlympiAD çalışmasında germline BRCA mutant 302 MMK'li hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma tüm meme kanser alt tipteki hastaları içeriyordu. Hastalar poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü ajan olaparib ve doktorun seçimi nonplatin kemoterapi (kapesitabin eribulin veya vinoelbin) kollarına randomize edildi. Olaparib tedavisi alan hastalarda PFS 7 ay iken kemoterapi kolunda 4.2 aydı (HR, 0.58). Tüm meme kanseri alt tiplerinde PFS artışı gösterildi[67]. Olaparib alan hastaların hayat kalitesi istatistiksel iyiydi. Bu çalışmada OS katkısı gösterilemedi. İlginç olarak metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastalarda olaparib ile OS'de 7.9 aylık artış gösterildi[68]. Faz III EMBRACA çalışmasında ise germline BRCA mutant hastalar PARP inhibitörü talazoparib ve doktorun seçimi kemoterapi kollarına randomize edildi. Talazoparib alan hastalarda medyan PFS 8.6 ay iken kontrol kolunda 5.6 aydı (hastalık progresyonu ve ölüm için HR, 0.54; p<0.001)[69]. Bu çalışmalar ile germline BRCA1/2 mutant MMK hastalarda olaparib ve talazoparib FDA onayı aldı.

### IV. Sistemik Kemoterapi

Viseral kriz, hızlı hastalık progresyonunu gösteren bulgu ve semptomların bulunduğu, laboratuvar çalışmaları ile desteklenen ciddi organ yetmezliği olarak tanımlanır. Viseral kriz sadece viseral metastaz olarak değil, daha hızlı ve etkin tedavi gerektiren durum olarak tanımlanır. Viseral krizi olan veya ET'e dirençli olan HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastalarda sistemik kemoterapi verilmesi gerekir. Kemoterapi kombinasyonları, tek ajan tedavi ile karşılaştırıldığında daha iyi yanıt oranı sağlar ve kemoterapi tedavisi ile progresyona kadar geçen süre daha uzundur. Ancak kombinasyon tedavi, artmış toksisite ile ilişkilidir ve sağkalım yararı çok azdır. Tek ajan kemoterapi daha tolerabl ve daha az doz azaltımı gerektirir. Bu nedenle sıralı tek ajan kemoterapi tedavi tercih edilir. Kombinasyon kemoterapi tedavisi ise klinik hızlı progresyon gösteren hızlı semptom ve/veya hastalık kontrolü gerektiğinde önerilir. Kemoterapi tedavisi progresyona kadar ya da kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam edilir. Kabul edilemez toksisiteye hasta ile birlikte karar verilir. Yapılan metaanalizde hastalık progresyonuna kadar tedavinin uzatılmasının OS üzerinde olumlu etkisi gösterilmiş. Bu analizde kemoterapiye uzun süre devam eden hastalarda sınırlı kür tedavi alanlara göre OS'de %23 artış gözlenmiştir[70]. Yapılan çalışmalarda uzun süreli kemoterapi ile OS'de sınırlı, PFS'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Kemoterapinin etkinlik ve tolere edilebilirliği değerlendirilerek hasta ve doktorun tedavi süresine ortak karar vermesi önerilmektedir.

Metastatik hastalıkta tek ajan kemoterapide tercih edilen ajanlar taksan (paklitaksel), antrasiklin (doksorubisin ve lipozomal doksorubisin), antimetabolitler (kapesitabin ve gemsitabin) mikrotübül inhibitörleridir (eribulin ve vinorelbin). Metaanalizde paklitakselin haftalık (80 mg/m2) verilmesi 3 haftada (175 mg/m2) bir verilmesi ile karşılaştırıldığında haftalık uygulama ile OS artışı olduğu (HR, 0.78) gösterildi[71]. Doksorubisinin 3 haftalık (60-75 mg/m2) veya haftalık (20 mg/m2) uygulamaları ile %30 ile %47 ORR elde edilir[72]. Lipozomal doksorubisin (50 mg/m2, 4 haftada bir) ve doksorubisin ile benzer etkinlik sağlanırken daha az yan etki gözlenir[73]. Lipozomal doksorubisin ile kardiyotoksisite, bulantı, kusma, alopesi ve nötropeni daha az görülür, buna karşın el ayak sendromu, stomatit ve mukozit doksorubisin ile karşılaştırıldığında daha sık gözlenir. Kapesitabin etkinliği daha önce pek çok faz II çalışmada gösterilmiş olup %28-30 ORR sağlar[74,75]. Eribulin non-taksan mikrotübül inhibitörü olup daha önce metastatik hastalık için en az 2 basamak kemoterapi alan hastalarda kullanımı önerilir. Hastaların daha önce adjuvan ya da metastatik hastalıkta antrasiklin ve taksan kullanımı gerekmektedir. Yapılan faz III çalışmada 762 MMK hasta, 2:1 oranında eribulin ve doktorun seçimi kemoterapi kollarına randomize edildi. Medyan OS eribulin kolunda 13.1 ayken diğer kolda 10.6 aydı ve istatistiksel olarak anlamlı %19 risk azalması gösterildi76. Diğer bir faz III çalışmada eribulin ve kapesitabin tedavisinin benzer etkinlikte olduğu gösterildi. Medyan PFS eribulin ile 4.1 ay iken kapesitabin ile 4.2 ay, medyan OS eribulin ile 15.9 ay iken kapesitabin ile 14.5 aydı[77]. Bu ajanların yanı sıra gemsitabin ve vinorelbin daha önce çok basamak tedavi almış MMK hastalarda etkili monoterapi ajanlardır[78,79]. Diğer önerilen monoterapi ajanlar dosetaksel, nab-paklitaksel gibi taksanlar, ebirubisin ve ixabepilondur24. Kombinasyon kemoterapi seçenekleri ise

doksorubisin-siklofosfamid (AC), epirubisin-siklofosfamid (EC), dosetaksel-kapesitabin, gemsitabin-paklitaksel, siklofosfamid-metotreksat-fluourourasil (CMF), gemsitabin-karboplatin, karboplatin-paklitaksel ve karboplatin-nab-paklitakseldir24. Paklitaksel ve dosetaksel tedavisi alan hastalarda hipersensitivite reaksiyonu gibi medikal gereklilik halinde nab-paklitaksel tedavisine geçilebilir.

### C. Kemik Metastazında Tedavi

Kemik metastazlı MMK'li hastalarda kemik metastazına bağlı ağrı, düşük yaşam kalitesi ve kemik ilişkili olaylar görülebilmektedir. Kemik ilişkili olaylar; kemiğe cerrahi ya da radyoterapi gerektiren olaylar, patolojik kırık, spinal kord basısı ve maligniteye bağlı hiperkalsemi olarak tanımlanır. Kemik metastazı olup beklenen yaşam süresi 3 aydan uzun olan hastalarda zoledronik asit, pamidronat ve denosumab tedavisinin kemoterapi veya ET'e eklenmesi önerilir. Hastaların bu tedaviye başlamadan önce dental muayenesinin ve tedavisinin yapılması önerilir. Bifosfonat ve denosumab çene osteonekrozu gelişimi ile ilişkilidir. Bifosfonat kullanan hastalarda kötü ağız bakımı çene osteonekrozu gelişimi için bilinen risk faktörüdür. Tedaviye başlamadan öncesi diş hekimi tarafından muayenesinin yapılması ve tedavi süresince diş eti veya kemiğe yönelik prosedürlerden kaçınılması önerilir. Çene osteonekrozu için diğer risk faktörleri; kemoterapi veya kortikosteroid uygulanması, periodontal hastalıklar ve dental abseye eşlik eden kötü ağız bakımı sayılabilir[80]. Metastatik kemik hastalığında bifosfonat tedavisi ile kemik ilişkili olay, patolojik kırık, kemik ağrısına yönelik radyoterapi ve cerrahi ihtiyacında azalma sağlanır. Kemik metastazlı hastalarda bifosfonat kullanımının palyatif katkısı olup OS üzerine etkisi yoktur.

Zoledronik asit ve pamidronat 3-4 haftada veya 12 haftada bir antineoplastik tedavi ile birlikte uygulanır. Randomize çalışmalarda zoledronik asitin 3-4 haftaya karşı 12 haftada bir uygulanmasının etkinlik ve kemik ilişkili olay açısından benzer sonuçlara sahip olduğu gösterildi81. ZOOM çalışmasında zoledronik asit 4 hafta uygulanması ile kemik ilişkili morbidite oranı 0.22 iken 12 haftada uygulanması ile bu oran 0.26 olarak saptandı82. CALGB 70604 çalışmasında 4 hafta kolunda %29.5 iken, 12 hafta kolunda %28.6 oranında kemik ilişkili olay izlendi. OPTIMIZE-2 çalışmasında ise 4 hafta kolunda %22, 12 hafta kolunda %23.2 oranında kemik ilişkili olay saptandı83. Bu çalışmalar ışığında kılavuzlarda zoledronik asitin optimal uygulama ve dozunun 4 mg intravenöz 12 haftada bir olması önerilir. Bifosfonat tedavisinde günlük 1200-1500 mg kalsiyum ve 400-800 IU D3 vitamini takviyesi yapılmalıdır. Pamidronat 90 mg 2 saatte, zoledronik asit 4 mg 15 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik çalışmalarda bifosfonat kullanım süresi 24 aydır ancak sınırlı uzun dönem güvenlik verileri nedeniyle daha uzun süre kullanılabilir[84, 85]. Renal toksisitesi nedeniyle her uygulama öncesi serum kreatin değerinin kontrol edilmesi ve sonuca göre gerektiğinde doz azaltımı önerilir. Mevcut klinik çalışmalar ile bifosfonat kullanım süresi 2 yıl olup daha uzun süre kullanımı ek yarar sağlayabilir ancak uzun kullanımı ile ilgili klinik çalışma şu an için mevcut değildir.

Bifosfonat planlanan kemik metastazlı meme kanseri hastalarında diğer bir seçenek olarak denosumab düşünülebilir. Stopeck AT. ve arkadaşlarının randomize çalışmasında 120 mg denosumab 4 haftada bir subkutan enjeksiyonu ile zoledronik asit 4 haftada bir 4 mg intravenöz infüzyonu karşılaştırıldı. Denosumab ile kemik ilişkili olaylarda %18 oranında istatistiksel anlamlı gecikme sağlandı (HR: 0.82, p<0.001). Progresyona kadar geçen sürede ve OS'de ise fark gözlenmedi[86].

### D. Evre IV Meme Kanserinde Primere Cerrahi

MMK'de primer tümörü için cerrahi olmamış hastalara sistemik tedavi önerilir. Sistemik tedavi başlandıktan sonra semptom palyasyonu ve komplikasyonların tedavisi için primere cerrahi önerilir. Kontrol altına alınamayan lokal hastalıkta, cilt ülserasyonu, kanama ve ağrı varlığında palyasyon amaçlı primere cerrahi uygulanabilir[87]. Primer tümör tamamen çıkarılabilecekse ve diğer organlardaki metastatik tümör hayati tehdit oluşturmuyorsa cerrahi yapılmalıdır. Cerrahiye alternatif olarak radyoterapi de düşünülebilir. Primer tümörün cerrahisinde meme cerrahı ile rekonstrüktif cerrahın birlikte çalışması optimal kanser kontrolü ve yara iyileşmesini sağlar.

Primer tümörü intakt olan metastatik hastalarda erken lokal tedavinin katkısını araştıran çalışmalarda sonuçlar çelişkili ve yanıltıcıdır. Badwe ve arkadaşlarının çalışmasında erken lokal tedavinin sağkalım katkısı yokken[88], Soran ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada erken lokal tedavi ile 5 yıllık OS'de artış saptandı (%46.4'e karşı %26.4; HR, 0.66)[89]. Bu çalışmalarda gruplar arasında hasta dağılımı dengeli değildi ve primere cerrahi daha iyi prognostik gruplara yapılmıştı. İlk analiz sonuçları ASCO 2020 Kongresi'nde açıklanan ECOG-ACRIN 2108 çalışmasında erken lokal tedavinin OS katkısı saptanmadı. Alt grup analizinde, tümör alt tiplere göre değerlendirildiğinde HR pozitif/HER2 negatif hastada (n=137) erken lokal tedavinin OS katkısı gösterilemedi (HR 0.94)[90].

**E. Sonuç**

Metastatik meme kanseri inkürabl bir hastalık olup sağkalımın uzatılması ve yaşam kalitesinin korunması temel tedavi amacıdır. HR pozitif/HER2 negatif MMK'de ET'e CDK 4/6 inhibitörlerinin eklenmesi yanıt oranını arttırır ve bu kombinasyon tedavinin birinci basamakta kullanımı önerilir. İkinci basamakta, AI tedavisi ile progrese olan daha önce CDK 4/6 inhibitör içeren tedavi almamış hastalarda ikinci basamak tedavide fulvestrant ile CDK 4/6 inhibitör kombinasyonu önerilir. İkinci ve sonraki basamaklarda PIK3CA mutant ise alpelisib ile fulvestrant, PIK3CA mutasyonu saptanmadığında everolimus ile eksemestan kombinasyon tedavisi verilebilir. Viseral krizi olan veya ET'e dirençli hastalarda sistemik kemoterapi verilmesi gerekir. Tek ajan kemoterapi daha tolerabl olması nedeniyle kombinasyon kemoterapi tedaviye tercih edilir. Kombinasyon kemoterapi tedavisi ise klinik hızlı progresyon gösteren hastalarda hızlı hastalık kontrolü gerektiğinde verilmelidir. HR pozitif/HER2 negatif MMK'li hastaların prognozunda ET'e hedefli tedavilerin eklenmesi ile olumlu gelişmeler sağlanmış olup devam eden çalışmaların sonucu heyecanla beklenmektedir.

**KAYNAKLAR**


(1) *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 68: 394-424, 2018.*

(2) *Brufsky AM: Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. Cancer Treat Rev 59: 22-32, 2017.*

(3) *DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al: Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 69: 438-451, 2019.*

(4) *Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al: US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst 106, 2014.*

(5) *Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al: Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 34: 3069-103, 2016.*

(6) *Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, et al: Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. Curr Oncol 25: S131-s141, 2018.*

(7) *Johnston SR: New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 16: 1979-87, 2010.*

(8) *Musgrove EA, Sutherland RL: Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. Nat Rev Cancer 9: 631-43, 2009.*

(9) *Johnston SR: New strategies in estrogen receptor–positive breast cancer. Clinical Cancer Research 16: 1979-1987, 2010.*

(10) *Sherr CJ, Roberts JM: CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev 13: 1501-12, 1999.*

(11) *Weinberg RA: The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 81: 323-30, 1995.*

(12) *Finn RS, Dering J, Conklin D, et al: PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 11: R77, 2009.*

(13) *Finn RS, Crown JP, Lang I, et al: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 16: 25-35, 2015.*

(14) *Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine 375: 1925-1936, 2016.*

(15) *Rugo H, Finn R, Diéras V, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast cancer research and treatment 174: 719-729, 2019.*

(16) *Tripathy D, Bardia A, Sellers WR: Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. Clin Cancer Res 23: 3251-3262, 2017.*

(17) *Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-posi-*

*tive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology 29: 1541-1547, 2018.*

*(18) Corona SP, Generali D: Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. Drug Des Devel Ther 12: 321-330, 2018.*

*(19) Goetz MP, Toi M, Campone M, et al: MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology 35: 3638-3646, 2017.*

*(20) Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ breast cancer 5: 1-8, 2019.*

*(21) Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. The lancet oncology 19: 904-915, 2018.*

*(22) Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. New England Journal of Medicine 381: 307-316, 2019.*

*(23) Spring LM, Zangardi ML, Moy B, et al: Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist 22: 1039-1048, 2017.*

*(24) Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al: Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 18: 452-478, 2020.*

*(25) Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al: Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. Journal of Clinical Oncology 27: 4530-4535, 2009.*

*(26) Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST'study. Breast cancer research and treatment 136: 503-511, 2012.*

*(27) Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. Journal of Clinical Oncology 33: 3781, 2015.*

*(28) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al: Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 28: 4594-4600, 2010.*

*(29) Leo AD, Jerusalem G, Petruzelka L, et al: Final overall survival: fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. Journal of the National Cancer Institute 106: djt337, 2014.*

*(30) Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 388: 2997-3005, 2016.*

*(31) Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 36: 2465-2472, 2018.*

*(32) Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine 382: 514-524, 2020.*

*(33) Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al: PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2 [-] metastatic breast cancer, American Society of Clinical Oncology, 2020.*

*(34) Abraham J, Coleman R, Elias A, et al: Use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, metastatic breast cancer: a roundtable discussion by The Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG). Breast Cancer Res Treat 171: 11-20, 2018.*

*(35) Shah M, Nunes MR, Stearns V: CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer? Oncology (Williston Park) 32: 216-22, 2018.*

*(36) Anders CK, Rhun EL, Bachelot TD, et al: A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC). Journal of Clinical Oncology 37: 1017-1017, 2019.*

(37) *Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al: Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 167: 659-669, 2018.*

(38) *Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, et al: FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. Journal of Clinical Oncology 30: 1919-1925, 2012.*

(39) *Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al: Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. The lancet oncology 14: 989-998, 2013.*

(40) *Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine 367: 435-444, 2012.*

(41) *Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al: A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clinical breast cancer 9: 39-44, 2009.*

(42) *Sunderland MC, Osborne CK: Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. Journal of Clinical Oncology 9: 1283-1297, 1991.*

(43) *Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. American journal of clinical oncology 26: 317-322, 2003.*

(44) *Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson J, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. Journal of clinical oncology 18: 3748-3757, 2000.*

(45) *Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al: Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology 26: 4883, 2008.*

(46) *Turner NC, Ro J, André F, et al: Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine 373: 209-219, 2015.*

(47) *Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology 17: 425-439, 2016.*

(48) *Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2− advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. Journal of clinical oncology 35: 2875-2884, 2017.*

(49) *Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al: The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 6: 116-24, 2019.*

(50) *Knudsen ES, Witkiewicz AK: The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. Trends Cancer 3: 39-55, 2017.*

(51) *Garrido-Castro AC, Goel S: CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer: Mechanisms of Response and Treatment Failure. Curr Breast Cancer Rep 9: 26-33, 2017.*

(52) *Ciruelos Gil EM: Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Treat Rev 40: 862-71, 2014.*

(53) *Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al: Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. J Clin Invest 120: 2406-13, 2010.*

(54) *André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 380: 1929-1940, 2019.*

(55) *André F, Ciruelos E, Juric D, et al: LBA18 Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase*

*III study of alpelisib (ALP)+ fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC). Annals of Oncology 31: S1150-S1151, 2020.*

*(56) Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. Journal of Clinical Oncology 38: 1006-1006, 2020.*

*(57) Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al: Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 30: 2718-24, 2012.*

*(58) Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al: Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 30: 870-84, 2013.*

*(59) Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al: An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer 39: 2318-27, 2003.*

*(60) Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al: A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer 9: 39-44, 2009.*

*(61) Thürlimann B, Robertson JF, Nabholtz JM, et al: Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 39: 2310-7, 2003.*

*(62) Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al: Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 20: 3396-403, 2002.*

*(63) Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al: Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 20: 3386-95, 2002.*

*(64) Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al: Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol 24: 1052-6, 2006.*

*(65) Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 26: 1664-70, 2008.*

*(66) Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al: MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 23: 5218-5224, 2017.*

*(67) Robson M, Im S-A, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine 377: 523-533, 2017.*

*(68) Robson M, Tung N, Conte P, et al: OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of Oncology 30: 558-566, 2019.*

*(69) Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. New England Journal of Medicine 379: 753-763, 2018.*

*(70) Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS: Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? Breast Cancer Research and Treatment 81: 49-52, 2003.*

*(71) Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al: Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev 36: 69-74, 2010.*

*(72) Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 17: 2341-54, 1999.*

(73) *O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al: Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 15: 440-9, 2004.*

(74) *Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al: Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 40: 536-42, 2004.*

(75) *Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al: Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol 12: 1247-54, 2001.*

(76) *Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 377: 914-23, 2011.*

(77) *Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al: Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 33: 594-601, 2015.*

(78) *Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al: Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 8: 219-25, 2007.*

(79) *Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al: Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. Clin Breast Cancer 19:e 306-e318, 2019.*

(80) *Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR: Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of internal medicine 144: 753-761, 2006.*

(81) *Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al: Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. Jama 317: 48-58, 2017.*

(82) *Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al: Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. The Lancet Oncology 14: 663-670, 2013.*

(83) *Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al: Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial, American Society of Clinical Oncology, 2014.*

(84) *Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al: Long-Term Safety of Intravenous Ibandronic Acid for Up to 4 Years in Metastatic Breast Cancer. Clinical drug investigation 26: 315-322, 2006.*

(85) *Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society 98: 1735-1744, 2003.*

(86) *Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of Clinical Oncology 28: 5132-5139, 2010.*

(87) *Hortobagyi GN: Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 74: 416-423, 1994.*

(88) *Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al: Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. The lancet oncology 16: 1380-1388, 2015.*

(89) *Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al: Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. Annals of surgical oncology 25: 3141-3149, 2018.*

(90) *Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al: A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). Journal of Clinical Oncology 38: LBA2-LBA2, 2020.*

KANSER GÜNDEMİ DERGİSİ Volume 8/3, Eylül 2020
MEME KANSERİ

# YÜKSEK RİSKLİ HASTADA KEMOPREVANSİYON

Dr. Cengiz Akosman

*İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Özel Ordu Medikal Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

***Özet***

*Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin erken evre meme kanseri adjuvan tedavilerinde diğer memede kanser oluşumunu ve aynı taraf memede nüksleri azaltmaları, bu ilaçların meme kanseri primer kemoprevansiyonu için etkili olabilecekleri fikrini akla getirmiştir. Bu görüşten yola çıkarak tasarlanan çalışmalarda ilaçların yüksek riskli hastalarda fayda oluşturduğu ve anlamlı miktarda risk azalttığı gösterilmiştir. Gail model ve Tyrer - Cuzick model gibi risk modelleriyle belirlenmiş, meme kanseri açısından yüksek risk skorlarına sahip, özellikle 35 yaş ve üstü kadınlarda kemoprevansiyon, ilaçların tüm yan etkilerine rağmen kılavuzlar tarafından önerilmektedir.*

***Abstract***

*The findings of a lower incidence of contralateral breast cancer and ipsilateral recurrence following tamoxifen and aromatase inhibitors administration for adjuvant therapies suggested that these drugs might play a role in breast cancer prevention. Trials for evaluating this concept have concluded that chemoprevention with hormonal therapy is an effective way to reduce the incidence of breast cancer in high risk women. Despite their side effects guidelines strongly recommend their use for breast cancer risk reduction, especially in women 35 years old or higher with an expected risk that is calculated by risk models such as Gail Model and Tyrer-Cuzick model.*

**Giriş ve Amaç**

Yıllar geçtikçe meme kanseri görülme sıklığı yaşam sürelerindeki uzamaya, kentleşmeye ve batı tarzı yaşam şekline bağlı olarak artış göstermektedir.

Türkiye kanser istatistik verilerine göre meme kanseri kadınlarda %24,8 ile en sık görülen kanserdir. 2016 yılında 11097 meme kanseri vakası kayıtlara geçmiştir. Türkiye'deki görülme sıklığı 45,6/100000 olarak raporlanmıştır[1].

Türkiye'de son yıllarda meme kanseri tarama programları ile hastalar daha erken evrelerde tanı almaktadır. Bu çok yüz güldürücü bir sonuç olsa da, meme kanseri gelişme riskini azaltmak için koruyucu sağlık hizmetlerini sunan kişilerce yüksek risk altında olan kadınların tespiti ve yönlendirilmesi konusunda ciddi eksikler yaşanmaktadır.

Hormon reseptör pozitif (HR+) meme kanserli hastaların tedavisinde selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) tamoksifen, FDA onayı sonrası 1978 yılından beri meme kanseri tedavilerinde kullanılmaktadır. İlk olarak adjuvan tedavinin bir parçası olarak sistemik nükslerin azaltılması için kullanılmıştır[2-4]. Zamanla tamoksifenin bölgesel nüksleri ve diğer memede beklenen meme kanseri riskini azalttığı fark edilmiştir[5]. İlaçların tanı almış hastalarda risk azaltıcı etkileri sekonder kemoprevansiyon olarak kabul edilebilir. Kemoprevansiyon özelliği olan herhangi bir ilacı geçmişinde meme kanseri öyküsü olmayan bir hastada kullanılması ise primer kemoprevansiyon olarak kabul edilir[6].

İlaçların kemoprevansiyon özellikleri fark edildikçe fayda zarar oranlarının iyi belirlenmesi ve uygun hasta seçimi çok önem kazanmıştır. Yüksek riskli kadınları seçmek için bazı risk modelleri geliştirilmiş ve geçerlilikleri birçok çalışmayla test edilmiştir. Bunlardan en bilineni ve pratikte en çok kullanılanı Gail modelidir ve benzer diğer modellerle birlikte yüksek riskli hastaların belirlenmesi için önemli katkı sağlarlar[7, 8].

Bu makale, önemli bir halk sağlığı sorunu olan meme kanserinin önlenebilir bir hastalık mı, meme kanseri açısından yüksek riskli hasta ne demektir, nasıl saptanır ve hangi yöntemleri uygulayarak risk azaltılabilir gibi sorulara literatürde cevaplar aramayı ve bu cevapları paylaşarak bilgiyi güncellemeyi amaçlamaktadır.

**Materyal ve Metot**

Literatür verileri Pubmed veri tabanında, breast chemoprevention, breast cancer risk reduction, chemoprevention in cancer terimleri ile taranarak son 30 yılda pratiği değiştiren kılavuzlar, meta analizler, sistematik derlemeler incelenerek, son yıllarda tasarlanan ve gelecekteki pratiğimizi değiştirebilecek klinik çalışma verileri ile değerlendirilmiştir.

Çalışmalarda yüksek riskli hastalar nasıl seçilmiş, hangi ilaçlar tercih edilmiş, karşılaştırmalı değerlendirmeler yapılmış mı, fayda zarar oranları nelerdir, bu konuda kılavuzlar verileri nasıl derlemiş gibi sorulara cevaplar arandı.

**Bulgular ve Tartışma**

**Risk Değerlendirme Metotları**

Meme kanseri açısından yüksek riski olan kadınları belirlemek için bazı modeller kullanılmaktadır[7, 8]. Risk tahmini için geliştirilmiş modeller içinde en bilineni olan Gail modelidir. Genel popülasyonda kullanılması için geçerliliği test edilmiş ve ırk farklılıklarına göre güncellemesi yapılmıştır[9-12]. 35 yaş üstü kadınların 5 yıllık meme ve yaşam boyu olan meme kanseri gelişime risklerini belirlemek için kullanılır. Skorlama sistemi, menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, meme kanserli birinci derece akraba sayısı ve daha önceki meme biyopsileri gibi verileri kullanır. 5 yıllık riskin 1,66 üzerinde olduğu kişiler yüksek riskli kişiler olarak kabul edilir ve kemoprevansiyon önerilir. Meme kanseri, duktal karsinoma in situ ( DKIS), lobuler karsinoma in situ (LKIS) tanısı almış kişilere uygulanamaz[9-12] . Birinci derece akraba haricindeki akrabaları dahil etmediği için riski, olması gerektiğinin altında hesaplayabilmektedir[13, 14]. NSABP P-1 çalışmasında ve Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR ) (P-2) çalışmalarında risk belirleme yöntemi olarak kullanmıştır[15-17].

Tyrer-Cuzick model diğer adıyla İnternational Breast Cancer Study modeli (IBIS) daha kapsamlı bir aile öyküsünü skorlamaya dâhil etmiştir. Birinci derece akrabaların yanında anne ve baba tarafından olan akrabalıklar da dikkate alınmıştır. Aile bireylerin tanı almış olduğu yaşlar, menstruel öykü ve hormon replasman tedavisi almış olmak gibi özelikler skorlamaya dahil edilmiştir. Yaşam boyu riskin %20 olduğu kadınlar yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Geç yaşta doğum yapmak gibi bazı özel durumlar için bu modelin Gail modelden daha iyi tahminlerde bulunabildiği belirtilmiştir[8, 14].

Claus ve Rosner Colditz modeli gibi çalışmalarla geçerliği test edilmiş bazı modeller de vardır. Bunların farklı popülasyonlara daha yaygın uygulanabilmesi için modifikasyonları devam etmektedir[18-21] .

**Yüksek Riskli Hastalarda Kemoprevansiyon Tercihleri**

**SERM'ler: Tamoksifen Ve Raloxifen**

Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastaların adjuvan tedavi yaklaşımlarının değerlendirildiği çalışmaların geriye dönük analizlerinde tamoksifen alan hastalarda almayanlara göre diğer memede kanser gelişmesinin daha az olduğu görülmüştür[3-5]. Early Breast Cancer Trialists Colloborative Group tarafından yapılan metaanalizde meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanımının diğer memede kanser gelişme ihtimalini azalttığı belirtilmiştir[22]. Bu bilgiler tamoksifenin primer kemoprevansiyon amaçlı kullanılabileceği düşüncesini akla getirmiş ve çalışmacılar tarafından NSABP (P-1) çalışması planlanmıştır. Çalışma 1992'de başlamıştır. İlk sonuçlar 1998'de açıklanmıştır. Gail modele göre 5 yıllık riski % 1.7 olan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda tamoksifenin 20 mg/gün dozunda 5 yıl süreyle kullanılması sonucunda invaziv meme kanseri yanında atipik hiperplazi (AH), duktal karsinoma in situ (DKIS), lobüler karsinoma in situ (LKIS) gelişme risklerinde azalma olduğu görülmüştür. Çalışmada tamoksifenin kemik kırık riskini azalttığı, endometriyal kanser, pulmoner emboli ve derin ven trombozu risklerini artırdığı fark edilmiştir. Bu risklerin genelde 50 yaşın üstündeki kadınlarda arttığı görülmüştür. Bu çalışmaya dayanarak FDA yüksek riskli hastalarda tamoksifen kullanımı için onay vermiştir[23].

İtalyan çalışmasında 35- 70 yaş arası, histerektomi uygulanmış hastalara 20 mg/gün dozunda 5 yıl süreyle uygulanan tamoksifenin etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hormon tedavisi alan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada 46, 81 ve 102. ay verilerde meme kanseri görülme sıklığı açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmada hormon tedavisi kullananlar yüksek

riskli kabul edilerek yapılan alt grup analizinde tamoksifen kullananlarda meme kanseri görülme sıklığının daha az olduğu görülmüştür. Çalışma risk grupları açısından tekrar incelendiğinde vakaların yaklaşık %13'ünün yüksek riskli hasta olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası farkın anlamlı olmamasının sebebi olarak riskli hastaların iyi belirlenmemiş olması ileri sürülmüştür. Çalışmada tamoksifen kullananlarda tromboflebit riskinin plasebo koluna kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir[24, 25].

IBIS-1 Çalışmasında 35-70 arası kadınlarda Tyrer-Cuzick risk modeli kullanılarak 10 yıllık risk hesaplanmıştır ve riski en az %5 saptanan kişiler çalışmaya dâhil edilmiştir. Tamoksifen 20 mg/gün dozunda 5 yıl süreyle kullanılması plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sekiz yıllık takip sonrası tüm invaziv meme kanseri ve DKIS görülme sıklığının anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. On altı yıllık verilerde özellikle ilk 10 yılda daha belirgin olan risk azalmasının devam ettiği bildirilmiştir[26].

More Çalışmasında postmenopozal kadınlarda raloksifeninin 3 yıl kullanılmasının kemik kırık riskine etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Meme kanseri görülme sıklığı sekonder sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Ortalama 40 aylık takiplerde gruplar içinde gelişen meme kanseri vakaları incelendiğinde raloksifen kullananlarda meme kanseri görülme sıklığının daha az olduğu görülmüştür. CORE çalışması MORE çalışmasının devamı olacak şekilde tasarlanmış ve meme kanseri riski açısından osteoporozu olan postmenopozal hastalara ek 4 yıl daha raloksifen uygulanması sonuçları değerlendirilmiştir. CORE çalışmasında raloksifen kullananlara östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanseri gelişme sıklığında azalma görülmüştür. MORE ve CORE çalışmaları toplam 8 yıllık raloksifen kullanılmasının plaseboya kıyasla meme kanseri görülme sıklığını %76 azalttığını göstermiştir. İnvaziv olmayan meme kanseri sıklığında raloksifen ve plasebo kolları arasında farklılık görülmemiştir. Daha önceki çalışmalarda tamoksifen için bildirilen endometriyum kanseri ve tromboembolik olaylar gibi yan etkilere bakıldığında raloksifen ve plasebo kolları arasında anlamlı farklar izlenmemiştir[27, 28].

RUTH çalışmasında koroner arter hastalığı riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda raloksifenin etkileri araştırılmıştır. Çalışmada diğer bir sonlanım noktası invaziv meme kanseri görülme sıklığı olarak belirlenmiştir. Vakaların %40'ı Gail modele göre meme kanseri açısından yüksek risk grubunda olan bireylerden oluşturulmuştur. Ortalama 5,1 yıl süreyle ilaç kullanılmış ve 5,6 yıl ortalama takip süresinde raloksifen kolunda kardiyak risk azalması açısından anlamlı bir fark olmadığı bununla birlikte meme kanseri görülme %44 azalma olduğu görülmüştür. İnvaziv meme kanseri riskinde artış izlenmemiştir[29].

NSABP STAR (p-2) çalışmasında 35 yaş ve üstü postmenopozal ve Gail modele göre meme kanseri açısından yüksek risk grubunda olan veya LKIS öyküsü bulunan kadınlar tamoksifen ve raloksifen alacak şekilde gruplandırılmıştır. Primer sonlanım noktası invaziv meme kanseri, sekonder sonlanım noktaları yaşam kalitesi, invaziv olmayan meme kanseri sıklığı, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), stroke, katarakt ve ölüm olarak belirlenmiştir[30]. Dört yıllık ortalama takip süresi sonunda tamoksifen ve raloksifen kolları arasında meme kanseri risk azalması açısından fark olmadığı saptanmıştır. Tamoksifen P-1 çalışmasında plasebo ile karşılaştırılmış olması sebebiyle bu çalışmada plasebo kolu oluşturulmamıştır[4]. Bu çalışmada raloksifenin tamoksifenle eş değerliği çalışılması planlandığı için plasebo grubu olmaması eksiklik olarak yorumlanmamıştır. Çalışmada her iki ilaç için invaziv olmayan meme kanseri görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık gösterilemese de, raloksifen tamoksifen kadar etkili bulunmamıştır[30]. 8 yıllık ortalama takip süresi sonunda ise raloksifen meme kanseri riskini azaltma konusunda tamoksifenden %24 daha az etkili bulunmuştur. Bu veri tamoksifenin uzun dönem etkinlik açısından daha koruyucu olduğu görüşünü akla getirmiştir. LKIS öyküsü olanlarda tamoksifenle benzer, atipik hiperplazi (AH) öyküsü olanlarda ise tamoksifenden daha az etkili olduğu bulunmuştur. Endometriyal kanser sıklığı istatistiksel anlamlı değerlere ulaşmasa da, raloksifen kolunda riskin daha düşük olduğu bulunmuştur. Mortalite verilerinde farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte endometriyal hiperplazi ve histerektomi gerekliliği raloksifen kolunda anlamlı olacak şekilde daha az görülmüştür. Daha uzun takip verilerinde ise endometriyum kanser sıklığının raloksifen kolunda daha az olduğu gözlenmiş, bununla birlikte tromboembolik olaylar ve katarakt raloksifen kolunda daha az izlenmiştir. Stroke, iskemik kalp hastalığı ve kırık riski açısından verilerin benzer olduğu bildirilmiştir. Genel yaşam kalitesi açısından ise verilerin benzer olduğu ama seksüel fonksiyonlar açısından verilerin tamoksifen kolunda daha iyi olduğu belirtilmiştir[31, 32].

*(Tablo 1)*'de tamoksifen ve raloksifeninin kemoprevansiyonda kullanıldığı randomize klinik çalışmaların karakteristik özellikleri sunulmaktadır[33].

### Aromataz İnhibitörleri: Anastrozol Ve Ekzemestan

Meme kanserinde hormonal tedavilerin zaman içinde gelişmeye devam etmesi neticesinde aromataz inhibitörleri postmenopozal hastalarda etkin bir hormonal tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir. Meme kanseri adjuvan çalışmalarının bazılarında postmenopozal hormon

**Tablo 1. Tamoksifen ve raloksifen çalışmaları**

| Çalışma | Yazar, yıl | Hasta sayısı | Tedavi | Kontrol grubu | Tedavi süresi | Primer sonlanım noktası | Takip süresi | Sonuçlar | Yan etkiler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NSABP-P-1 | Fisher ve ark. 1998 | 13,388 | Tmx 20 mg/gün | Plasebo | 5 yıl | MK oluşma riski | 5 yıl | 1-%49 İMK azalması<br>2-yaşlılarda daha belirgin risk azalması | Tmx grubunda EK ve VTE |
| İtalyan tamoksifen çalışması | Veronesi ve ark | 5408 | Tmx 20 mg/gün | Plasebo | 5yıl | MK gelişmesi | 11 yıl | 1-Yüksek riskli hastalarda belirgin risk azalması<br>2-düşük riskli bireylerde herhangi bir fark yok. | Tamoksifen grubunda sıcak basması, vajinal akıntı, TG artışı |
| IBIS-1 | Cuzick et al | 7154 | Tmx 20 mg/gün | Plasebo | 5 yıl | MK gelişmesi (İnvaziv ve DKIS) | 16 yıl | 1-Tamoksifen grubunda belirgin risk azalması<br>2- Risk azalması ER+ MK ve DKIS ta en belirgin | Endometriyal kanser (klinik anlamlı kabul edilmiş) |
| MORE çalışması | Barret-Connor ve ark | 7705 | Raloksifen (60 mg/gün veya 120 mg/gün | Plasebo | 4 yıl | Raloksifen yarar zarar güvenirlik profili | 4 yıl | Raloksifen grubunda İMK %76 risk azalması | Raloxifen grubunda VTE |
| CORE çalışması | Martino ve ark. | 4011 | Raloksifen 60 mg/gün | Plasebo | 8 yıl | İMK riski | 8 yıl | 1-Raloksifen grupta %1.66 risk azalması<br>2-ER+ MK sıklığında %76 risk azalması | Raloxifen grubunda VTE |
| RUTH çalışması | Barret-connor ark. | 10101 | Raloksifen 60 mg | Plasebo | 5,6 yıl | KV hastalık sıklığı | 5,6 yıl | 1-İMK insidansında %44 azalma | Raloksifen kolunda ölümcül stroke ve VTE |
| STAR-P2 çalışması | Vogel ve ark. | 19747 | Tmx 20 mg / gün | Raloksifen 60 mg/gün | 5 yıl | 1-İMK sıklığı<br>2-uterus kanseri<br>3-NİMK<br>4-Kemik kırıkları<br>5-VTE | 5 yıl | 1-İMK için benzer görülme sıklığı oranları, 2-Tamoksifen kolunda daha az NİMK insidansı | 1-Kardiyovasküler olaylar açısından fark yok.<br>2-Raloxifen kolunda daha az VTE ve endometrial kanser |

*MK: Meme kanseri, İMK: İnvaziv meme kanseri, NİMK: İnvaziv olmayan meme kanseri, EK: Endometriyum kanseri Tmx: Tamoxifen, TG: Trigliserit, VTE: Venöz tromboemboli*

reseptör pozitif meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerinin nüksleri belirgin azalttığı görülmüştür. Bunlardan ilki olan ATAC çalışmasında anastrozolün ve tamoksifenin ayrı ayrı ve ardışık kullanılmalarının etkileri çalışılmıştır[34]. Diğer memede ikinci primer kanser gelişimi, sonlanım noktası olarak alınmıştır. Kırk yedi ay sonunda genel meme kanseri riski açısından değerlendirildiğinde anastrozol kolunda tamoksifene kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan risk azalması izlenmiştir. Alt grup analizleri hormon reseptör pozitif meme kanseri gelişme riski açısından değerlendirildiğinde anastrozol diğer memede kanser gelişimi açısından belirgin risk azalması göstermiştir[34].

Breast International Group (BIG) 1-98 çalışmasında erken evre meme kanseri tanısı almış postmenopozal hormon reseptör pozitif kadınlarda letrozol ve tamoksifenin ayrı ayrı ve ardışık kullanıldığı gruplar oluşturulmuştur. Bu çalışmanın sonlanım noktalarından olan meme kanseri gelişme riski letrozol kolunda rölatif olarak tamoksifen kolundan daha az bulunmuştur[35].

MAP.3 çalışmasında ekzemestanın, hastaların 3 yıllık takiplerinde invaziv meme kanseri rölatif görülme sıklığını plaseboya kıyasla %65 azalttığı belirtilmiştir. DKIS daha az sıklıkta görülse de anlamlı düzeye erişememiştir[36].

IBIS-2 çalışmasında postmenopozal yüksek riskli kadınlarda 5 yıl anastrozol kullanılmasının meme kanseri riski üzerine etkileri plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ailede meme kanser öyküsü olması ya da daha önce duktal karsinoma in situ (DKIS), lobuler karsinoma in situ (LKIS) ve atipik duktal hiperplazi (ADH) tanısı almış olmak yüksek risk olarak kabul edilmiştir. Çalışmada anastrozol orta ve düşük gradlı tümör gelişimine kıyasla yüksek gradlı tümör gelişimini azaltmada daha belirgin etki göstermiş. Yedi yıl sonunda plaseboya göre kümülatif görülme sıklığında belirgin fark izlenmiş[37, 38].

*(Tablo 2)*'de kemoprevansiyonda aromataz inhibitörlerin etkisinin değerlendirildiği randomize klinik çalışmaların karakteristik özellikleri sunulmaktadır(33).

### Sonuçlar ve Öneriler

NSABP P-1 çalışması verileriyle ilk olarak tamoksifen ve devamında STAR (P-2) çalışmasıyla tamoksifene benzer etkinlikte olduğu gösterilen raloksifen yüksek riskli kadınlarda meme kanseri riskini azaltmak için FDA onayıyla bu endikasyonda kullanıma girmiştir. NCI CTG MAP.3 çalışması sonuçlarıyla FDA onayını alan ekzemestan postmenopozal hastalarda ilk kullanılan aromataz inhibitörü olmuştur. IBIS II çalışmasıyla özellikle yüksek gradlı meme kanseri gelişme riskini belirgin azalttığı gösterilen anastrozol ise bu endikasyonda

**Tablo 2. Aromataz inhibitörü ile kemoprevansiyonda çalışmaları**

| Çalışma | Yazar, yıl | Hasta sayısı | Tedavi | Kontrol grubu | Tedavi süresi | Primer sonlanım noktası | Takip süresi | Sonuçlar | Yan etkiler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NCIC CTG MAP.3 | Goss ve ark 2011 | 4560 | Ekzemestan 25 mg/gün | Plasebo | 3 yıl | İMK insidansı | 3 yıl | 1-Exemestan grubunda İMK yıllık insidansında %65 rölatif azalma<br>2 Tüm meme kanserleri için daha düşük görülme sıklığı | Gruplar arasında diğer kanserlerin görülme sıklığı arasında fark yok |
| IBIS-2 Çalışması | Cuzick ve ark | 3864 | Anastrozol 1 mg / gün | Plasebo | 5 yıl | MK görülme sıklığı ( İMK, DKIS) | 5 yıl | Anastrozol grupta MK riskinde azalma | Anastrozol grubunda kas iskelet sistemi bulguları |

FDA onayı almasa da, meme kanseri risk azaltılmasında endokrin tedavi önerileri için ASCO 2019 kılavuz güncellemesinde yerini almıştır[23, 30, 31, 36, 37, 39].

**Kılavuz Önerileri**

**ASCO Kılavuz Önerileri[39]**

**SERM; Tamoksifen Ve Raloksifen**

**Tamoksifen**

1- Spesifik olarak ER + invaziv meme kanseri gelişme riskini azaltmak için 35 yaş ve üstü premenopozal, 5 yıllık meme kanseri riski %1.66 üstünde olan veya LCIS öyküsü olan kadınlara önerilir.

2- Derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), strok, geçici iskemik atak (TIA) veya uzun süreli hareketsizlik gibi durumlarda kullanılması önerilmez.

3- Hamile olan, hamilelik düşünen veya emzirenlere önerilmez.

4- Hormon tedaviyle kombine kullanılması önerilmez.

5- Takipte vajinal kanamanın sorgulanması önerilir.

6- Prevansiyon amaçlı kullanılmasında fayda zarar durumları hasta hekim arasında ayrıntılı görüşülmelidir.

7- Önerilen doz 20 mg/gündür.

**Raloksifen**

1- ER + invaziv meme kanseri gelişme riskini azaltmak için 35 yaş ve üstü premenopozal dönemde, 5 yıllık meme kanseri riski %1,66 üstünde olan veya LCIS öyküsü olanlara önerilir.

2- Meme kanseri risk azalmasının ikincil faydalanım olduğu osteoporoz tanılı kadınlarda 5 yıldan fazla kullanılabilir.

3- Premenopozal dönemdeki kadınlara meme kanser riskinin azaltılması için önerilmez.

4- Derin ven trombozu (DVT), Pulmoner emboli (PE) strok, geçici iskemik atak (TIA) veya uzun süreli hareketsizlik gibi durumlarda kullanılması önerilmez.

5- Prevansiyon amaçlı kullanılmasında fayda zarar durumları hasta hekim arasında ayrıntılı görüşülmelidir.

6- Önerilen doz 5 yıl süreyle 60 mg/gün.

**Aromataz İnhibitörleri: Ekzemestan Ve Anastrozol**

**Ekzemestan**

1- ER + invaziv meme kanseri gelişme riskini azaltmak için 35 yaş ve üstü postmenopozal dönemde, 5 yıllık meme kanseri riski %1.66 üstünde olan veya LCIS, AH öyküsü olanlara tamoksifen veya raloksifen alternatif olarak önerilebilir.

2- Premenopozal hastalara önerilmemelidir.

3- Prevansiyon amaçlı kullanılmasında fayda zarar durumları hasta hekim arasında ayrıntılı görüşülmelidir.

3- Önerilen doz 5 yıl süreyle 25 mg/gün.

**Anastrozol**

1- Artmış meme kanseri riski olan postmenopozal kadınlarda gelişebilecek meme kanserini azaltmak amacıyla tamoksifene ve raloksifene alternatif olarak önerilebilir.

2- Atipik hiperplazi (duktal, lobular) , LCIS tanısı almışlar, IBIS/Tyrer -Cuzick Risk modeli ne göre 5 yıllık riskin en az %3, 10 yıllık riskin %5 olduğu kadınlar, yaş grubu 40-44 arasında olup kendi yaş gruplarına nazaran meme kanseri gelişme riski 4 kat ve üstü artmış olan kadınlar veya 45-69 yaş arasında olan ve aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla riskin en az 2 kat artmış olduğu kadınlar anastrozol kullanımından en çok fayda görecek kişiler olarak kabul edilmektedir.

3- Premenopozal hastalara önerilmez.

4- Prevansiyon amaçlı kullanılmasında fayda zarar durumları hasta hekim arasında ayrıntılı görüşülmelidir. Menopozal dönemdeki kadınlara sunulabilecek diğer alternatiflerden bahsedilmelidir.

5- Aromataz inhibitörü başlanmadan kemik sağlığı iyi değerlendirilmelidir. İlaç osteoporozlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kullanılacaksa mutlaka kemik sağlığını koruyacak bifosfanat, RANKL inhibitörü gibi ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Tüm hastalara egzersiz önerilmelidir. Kalsiyum ve D vitamini kullanmaları konusunda bilgilendirme yapılmalı-

dır. Şiddetli osteoporoz rölatif kontrendikasyondur. Böyle durumlarda tamoksifen veya raloksifen önerilebilir.

6- Tüm kadınlar eklem ağrıları, tutukluk, vasomotor belirtiler, hipertansiyon, kuru göz, vajinal kuruluk gibi durumlar için bilgilendirilmelidirler.

7- Önerilen doz 1 mg / gün.

**NCCN Breast Cancer Risk Reduction v.1.2020 Önerileri[40]**

**SERM; Tamoksifen Ve Raloksifen**

**Tamoksifen**

1- Otuz beş yaş ve üstü, premenopozal veya postmenopozal dönemde, yaşam beklentisi 10 yılın üstünde olan ve Gail model tarafından belirlenen risk 1.7 üstü olanlara veya LCIS öyküsü bulunanlara 20 mg / gün dozunda önerilmektedir. Premenopozal hastalarda tamoksifen fayda risk oranı dikkate alındığında kullanılması önerilirken postmenopozal meme kanseri riski yüksek kadınlarda fayda zarar oranı yaşa, uterus olup olmamasına ve komorbid hastalıklara göre değişmektedir. Bazı çalışmalarda tamoksifenin düşük dozlarda verilmesi postmenopozal hastalarda meme kanseri gelişime riskini azalttığı belirtilmişse de bu görüş için faz 3 çalışma verileri bulunmamaktadır.

2- BRCA 1 taşıyıcılarında ve geçmişinde toraks ışınlaması olan hastalardaki riskin azaltılması konusunda yeterli veri (prospektif çalışma yok) bulunmamaktadır.

3- 35 yaş altındaki kişilerde meme kanseri riskinin azaltılması için kullanılmasının katkıları bilinmemektedir.

**Raloksifen**

1- NCCN Breast Cancer Risk Reduction v.1.2020 cerrahi dışı risk azaltılması seçenekleri için değerlendirilen kişilerde tamoksifenin daha etkin olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu görüşün dayanağı STAR çalışmasının güncellenmiş verilerinde ilaç kesilmesinden sonra tamoksifene kıyasla raloksifenin katkısının zamanla azalmasıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda ralokifen, tamoksifene kıyasla bir tercih olabilir.

2- Meme kanseri gelişme riskinin azaltılması için kullanılması, Gail model e göre meme kanseri riski %1,7 ve üstünde olan veya LCIS öyküsü bulunan 35 yaş üstü, postmenopozal kadınlarla sınırlıdır.

3- Önerilen doz 60 mg / gün dür.

4- Fayda / zarar oranı yaş ve komorbid durumlardan etkilenmektedir.

5- BRCA 1-2 taşıyıcılarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Premenopozal kadınlarda kullanım verisi yoktur. Çalışma konusu olabilir.

6- Otuzbeş yaş altında katkısı bilinmemektedir. Etnisite ve ırksal farklılıklarda katkısı konusunda veriler yeterli değildir.

7- AH ve LKIS öyküsü olanlarda meme kanseri gelişme riski yüksektir. Risk azaltılması için önerilebilecek yöntemlerinin çok etkili ve katkılarının yüksek olması sebebiyle fayda durumu daha baskın gelmektedir. NCCN bu hastalarda gelişebilecek meme kanser riskini azaltmak için tamoksifen veya raloksifen kullanılmasını önermektedir.

**Aromataz İnhibitörleri:**
**Ekzemestan Ve Anastrozol**

1- MAP.3 çalışması ve IBIS II çalışma verileri ne dayanarak cerrahi dışı seçenekler için değerlendirilen riski yüksek postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin azaltılması için önerilir.

2- Otuz beş yaş ve üstü post menopozal, Gail modele göre 5 yıllık riski %1.66 dan fazla olan veya LKIS öyküsü bulunan tüm kadınlara önerilir.

3- Fayda zarar oranı komorbid durumlardan, kemik yoğunluğu ve yaştan etkilenmektedir.

4- Premenopozal dönemde olan kadınlarda önerilmez.

5- Otuz beş yaş altında kullanılmasını destekleyebilecek veri yoktur.

6- Anastrozole 1 mg veya ekzemestan 25 mg / gün dozunda 5 yıl süreyle kullanılması önerilir.

## KAYNAKLAR


(1) *Türkiye kanser istatistikleri 2016. 2019;*

(2) *Ent CK, Sborne O. Drug Therapy T AMOXIFEN IN THE T REATMENT OF B REAST C ANCER. 1998; 339: 1609.*

(3) *Cancer S, Office T. ADJUVANT TAMOXIFEN IN THE MANAGEMENT OF OPERABLE BREAST CANCER: THE SCOTTISH TRIAL. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Lancet 1987; 330 (8552): 171-5.*

(4) *Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A Randomized Clinical Trial Evaluating Tamoxifen in the Treatment of Patients with Node-Negative Breast Cancer Who Have Estrogen-Receptor-Positive Tumors. N Engl J Med 1989; 320 (8): 479-84.*

(5) *Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Contralateral Primary Tumors in Breast Cancer. 1991; 83 (18): 1299-306.*

(6) *Schnabel FR, Pivo S, Chun J, et al. Breast cancer profile among patients with a history of chemoprevention. Int J Breast Cancer 2016; 2016.*

(7) *Corbelli J, Borrero S, Bonnema R, et al. Use of the Gail Model and Breast Cancer Preventive Therapy among Three Primary Care Specialties. J Women's Heal 2014; 23 (9): 746-52.*

(8) *Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med 2004; 23 (7): 1111-30.*

(9) *Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81 (24): 1879-86.*

(10) *Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 1999; 91 (18): 1541-8.*

(11) *Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. J Natl Cancer Inst 2007; 99 (23): 1782-92.*

(12) *Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in Asian and pacific islander American women. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (12): 951-61.*

(13) *Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Strauch K, Terry MB. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: Genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. Breast Cancer Res 2012; 14 (6): 1-12.*

(14) *Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing breast cancer risk models in marin county, a population with high rates of delayed childbirth. Clin Breast Cancer [Internet] 2014; 14 (3): 212-220.e1. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.11.003.*

(15) *Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97 (22): 1652-62.*

(16) *Corson SL. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13 (5): 492-3.*

(17) *Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res 2010; 3 (6): 696-706.*

(18) *Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 1994; 73 (3): 643-51.*

(19) *Evans DGR, Ingham S, Dawe S, et al. Breast cancer risk assessment in 8,824 women attending a family history evaluation and screening programme. Fam Cancer 2014; 13 (2): 189-96.*

(20) *Rice MS, Tworoger SS, Hankinson SE, et al. Breast cancer risk prediction: an update to the Rosner-Colditz breast cancer incidence model. Breast Cancer Res Treat 2017; 166 (1): 227-40.*

(21) *Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, Sullivan-Halley J, Lacey J V., Bernstein L. Validation of Rosner-Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. Breast Cancer Res Treat 2013; 142 (1): 187-202.*

(22) *Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An*

*overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365 (9472): 1687-717.*

*(23) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (18).*

*(24) Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: Tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (2): 160-5.*

*(25) Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. J Natl Cancer Inst 2007; 99 (9): 727-37.*

*(26) Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol [Internet] 2015; 16 (1): 67-75. Available from: http: //dx.doi.org/10.1016/S1470-2045 (14) 71171-4.*

*(27) Ettinger B, Mitlalc BH, Nickelsen T, et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Jama 1999; 282 (7): 637-45.*

*(28) Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96 (23): 1751-61.*

*(29) Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. J Natl Cancer Inst 2008; 100 (12): 854-61.*

*(30) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. J Am Med Assoc 2006; 295 (23).*

*(31) Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. Expert Rev Anticancer Ther 2009; 9 (1): 51-60.*

*(32) Vogel VG. Ongoing data from the breast cancer prevention trials: Opportunity for breast cancer risk reduction. BMC Med 2015; 13 (1): 1-4.*

*(33) Ball S, Arevalo M, Juarez E, Payne JD, Jones C. Breast cancer chemoprevention: An update on current practice and opportunities for primary care physicians. Prev Med (Baltim) [Internet] 2019; 129 (September): 105834. Available from: https: //doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105834.*

*(34) Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole Alone or in Combination with Tamoxifen versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Ana. Cancer 2003; 98 (9): 1802-10.*

*(35) Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, et al. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer The Writing Committee (Beat Thürli-mann [Internet]. 2005. Available from: www.nejm.org.*

*(36) Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. N Engl J Med 2011; 364 (25): 2381-91.*

*(37) Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): An international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet [Internet] 2014; 383(9922): 1041-8. Available from: http: //dx.doi.org/10.1016/S0140-6736 (13) 62292-8.*

*(38) Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet [Internet] 2020; 395(10218): 117-22. Available from: http: //dx.doi.org/10.1016/S0140-6736 (19) 32955-1.*

*(39) Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2019; 37 (33): 3152-65.*

*(40) Ward JH, Chair V, Ahrendt GM, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Breast Cancer Risk Reduction Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. [cited 2020 Nov 3]. Available from: http: //www.nccn.org.*

# YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSV Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte basıma uygun şekilleri ayrıca yollanmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

**KİTAP**

***Konu yazarı:*** Konu başlığı, In ……(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

**ÇEVİRİ KİTAP**

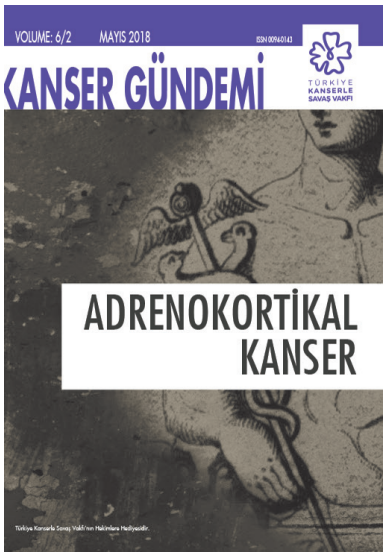
***Konu yazarı:*** Konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

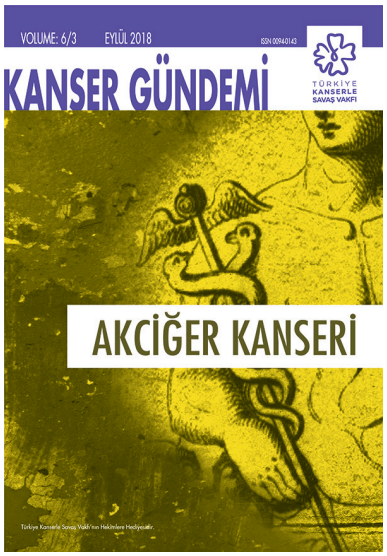
**MAKALE**

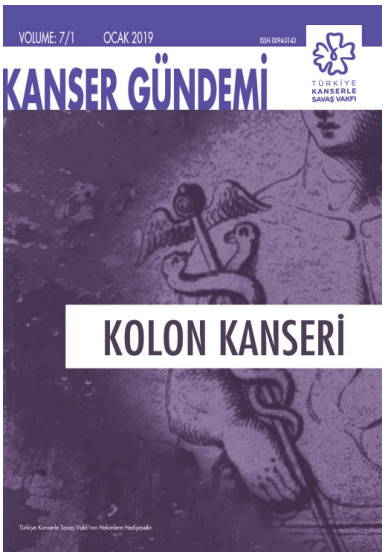
***Konu yazarı:*** Makale başlığı, dergi adı, yıl, volume: sayfa.

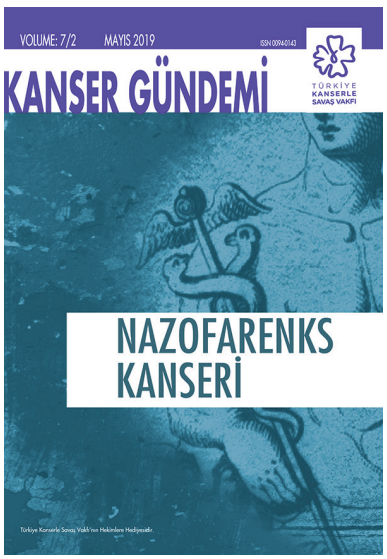
www.kanservakfi.com

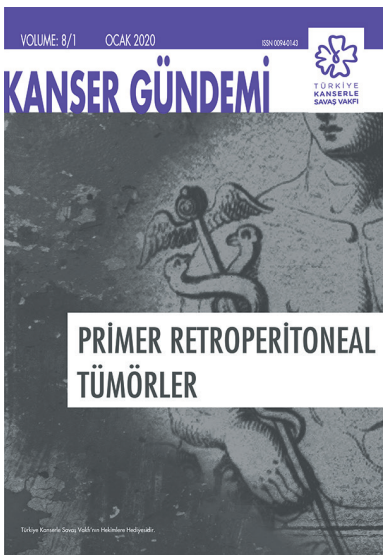
www.kanservakfi.com

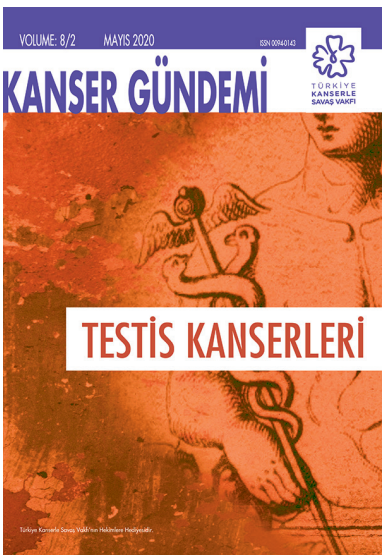



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.*
*ayrıca www.kanservakfi.com adresinden*
*pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com

www.kanservakfi.com

TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi